

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-27129

(43) 公開日 平成8年(1996)1月30日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 259/00				
A 6 1 K 31/395	ADY			
C 0 7 D 255/02				
257/02				
403/06				

審査請求 未請求 請求項の数5 OL (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-165028

(22) 出願日 平成6年(1994)7月18日

(71) 出願人 000006792

理化学研究所

埼玉県和光市広沢2番1号

(72) 発明者 岩田 正彰

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内

(72) 発明者 山本 直樹

東京都渋谷区恵比寿南3-11-17-501

(72) 発明者 中島 秀喜

山梨県中巨摩郡玉穂町成島1559-1-E-
103

(74) 代理人 弁理士 塩澤 寿夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 環状ポリアミン化合物及びそれを有効成分とする抗ウイルス剤

(57) 【要約】

【目的】 抗ウイルス剤として有用な新規な化合物、及びこの化合物を有効成分として含有する新規な抗ウイルス剤の提供。

【構成】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン化合物。炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基をアルキレン鎖で連結したビス及びトリス環状ポリアミン化合物。上記環状ポリアミン基の-X-が4級アンモニウム(=N⁺=)である環状ポリアミンアンモニウム基と上記環状ポリアミン基とからなり、合計3~6コの環をアルキレン鎖で連結したマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3〜20コ含む環状ポリアミン化合物。

【請求項2】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3〜20コ含む、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であるか、又は残りの-X-の1つが-N-(CH)_nNPhth基(但し、nは2、3又は4である)であり、その残りが-NH-である環状ポリアミン基を2つ含む、該2つの環状ポリアミン基が、該環状ポリアミン基中の前記-N=と結合した環外の炭素数2、3又は4のアルキレン鎖を介して連結されているビス環状ポリアミン化合物。

【請求項3】 炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3〜20コ含む環状ポリアミン基Aと炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3〜20コ含む環状ポリアミン基Bとを含む、

2つの環状ポリアミン基Aと1つの環状ポリアミン基Bとが、各環状ポリアミン基Aの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Bの=N-とそれぞれ結合して連結されているトリス環状ポリアミン化合物。

【請求項4】 1つの単環又はビス環状ポリアミンアンモニウム基と2つの単環又はビス環状ポリアミン基とからなり、かつ合計3〜6コの環からなるマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物であって、(1)単環式環状ポリアミンアンモニウム基Cは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3〜20コ含む、かつ前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N⁺)であり、残りが-NH-である基であり、(2)ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3〜20コ含む、前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N⁺)であり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-である環状ポリアミンアンモニウム基Dと、

炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3〜20コ含む環状ポリアミン基Aとを含む、前記環状ポリアミンアンモニウム基Dと前記環状ポリアミン基Aとが、一端が前記環状ポリアミン基の=N-と

2

結合し、他端が前記環状ポリアミンアンモニウム基の=N-と結合している、炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されている基であり、(3)単環式環状ポリアミン基Aは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りが-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3〜20コ含む基であり、(4)ビス環状ポリアミン基ABは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、環内に前記アルキレン鎖を3〜20コ含む環状ポリアミンBと、

炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3〜20コ含む環状ポリアミン基Aとを含む、前記環状ポリアミン基BとAとが、環状ポリアミン基Bの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Aの=N-と結合して連結されている基であり、(5)1つの環状ポリアミンアンモニウム基C又はADと2つの環状ポリアミン基A又はABとが、環状ポリアミン基の残りの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミンアンモニウム基の4級アンモニウム(=N⁺)と結合して連結されている、

マルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物。
【請求項5】 請求項1〜4のいずれか1項に記載の化合物及びそれらの医薬上許容される塩とからなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤。
【発明の詳細な説明】
【0001】
【産業上の利用分野】本発明は、新規な環状ポリアミン化合物、さらに詳しくは、新規な1〜3コの環状ポリアミン基を有する環状ポリアミン化合物、及び3〜6コの環状ポリアミン基を有する環状ポリアミンアンモニウム化合物、並びにこれらの化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤に関する。

【0002】
【発明の背景】天然ポリアミン(例えば、スベルミジン、スベルミン、サーモスベルミン、サーミン)は細胞内機能調整物質として知られ、これらとDNA、RNA、タンパク質等との分子間相互作用が明らかとなっている。そこで本発明者らは、天然ポリアミンに固有なこの性質を利用することを目的として、まず、長鎖状ポリアミン誘導体及び環状ポリアミン誘導体を合成した(特開平2-73063号、特開平2-117653号)。

さらに環状ポリアミン誘導体を積層した積層環状ポリア

ミン誘導体の合成にも成功した〔特願平5-23663号、特願平5-71147号〕。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ところで、エイズは、エイズウイルスにより引き起こされることは明らかとなっているが、有効な治療法は見つかっておらず、患者数は急激に増加している。このような中、抗エイズウイルス剤として種々の化合物が提案されている。例えば、アジドチミジン(AZT)やジデオキシイノシン(ddI)及びジデオキシアデノシン(ddA)等である。AZTは臨床的に効果があるとされ、市販されているが薬剤耐性や副作用の問題が指摘されている。またddI及びddAは臨床レベルで試験が行われている。そこで本発明の目的は、抗ウイルス剤として有用な新規な化合物を提供すること、及びこれらの新規な化合物を有効成分として新規な抗ウイルス剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン化合物に関する。

【0005】さらに本発明は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含む、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であるか、又は残りの-X-の1つが-N-(CH)_nPhth基(但し、nは2、3又は4である)であり、その残りが-NH-である環状ポリアミン基を2つ含む、該2つの環状ポリアミン基が、該環状ポリアミン基中の前記-N=と結合した環外の炭素数2、3又は4のアルキレン鎖を介して連結されているビス環状ポリアミン化合物に関する。

【0006】また、本発明は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aと炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Bとを含み、2つの環状ポリアミン基Aと1つの環状ポリアミン基Bとが、各環状ポリアミン基Aの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Bの=N-とそれぞれ結合して連結されているトリス環状ポリアミン化合物に関する。

【0007】加えて、本発明は、1つの単環又はビス環状ポリアミンアンモニウム基と2つの単環又はビス環状ポリアミン基とからなり、かつ合計3~6コの環からな

るマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物であって、(1)単環式環状ポリアミンアンモニウム基Cは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含む、かつ前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N⁺)であり、残りが-NH-である基であり、

(2)ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含む、前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N⁺)であり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-である環状ポリアミンアンモニウム基Dと、

炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aとを含み、前記環状ポリアミンアンモニウム基Dと前記環状ポリアミン基Aとが、一端が前記環状ポリアミン基の=N-と結合し、他端が前記環状ポリアミンアンモニウム基の=N-と結合している、炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されている基であり、(3)単環式環状ポリアミン基Aは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りが-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む基であり、(4)ビス環状ポリアミン基ABは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の2つが=N-アルキレン(但し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であり、残りの-X-が-NH-であり、環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミンBと、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連結してなり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン基Aとを含み、

前記環状ポリアミン基BとAとが、環状ポリアミン基Bの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミン基Aの=N-と結合して連結されている基であり、(5)1つの環状ポリアミンアンモニウム基C又はADと2つの環状ポリアミン基A又はABとが、環状ポリアミン基の残りの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミンアンモニウム基の4級アンモニウム(=N⁺)と結合して連結されている、マルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物に関する。

【0008】さらに、本発明は、前記の化合物及びそれらの医薬上許容される塩とからなる群から選ばれる少な

5

くとも1種の化合物を有効成分として含有する抗ウイルス剤、特に抗エイズウイルス剤に関する。

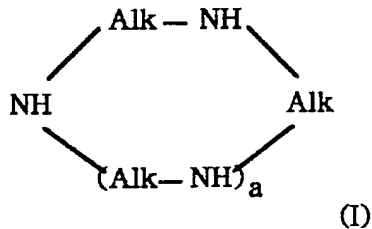
【0009】以下本発明について説明する。尚、本明細中、Bnはベンジル基、Msはメシル基($\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、Tsはトシル基($\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$)、Phthはフタロイル基をそれぞれ示す。

【0010】単環式環状ポリアミン化合物

本発明の単環式環状ポリアミン化合物は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記-X-が-NH-であり、かつ前記アルキレン鎖を3~20コ含む環状ポリアミン化合物である。一つの化合物には、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン鎖が含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの化合物中のアルキレン鎖の数は、3~20コであるが、より一般的には、5~15コである。尚、本発明の単環式環状ポリアミン化合物は下記の一般式(I)で表すことができる。式中Alkはアルキレン鎖を表し、aは1~18の整数である。

【0011】

【化1】

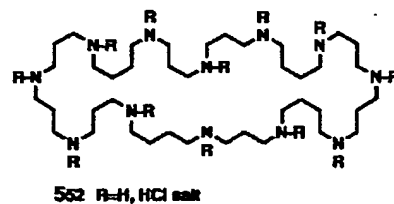
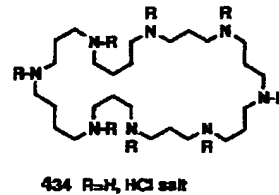
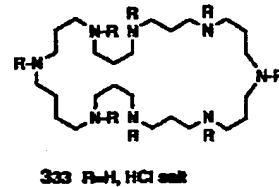
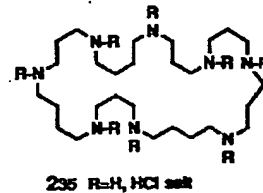
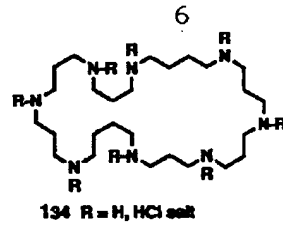


【0012】本発明の単環式環状ポリアミン化合物の例〔134、235、333、434、552〕を、下記に示す。

尚、化合物番号の後の添字(数字)は、環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計である。

【0013】

【化2】



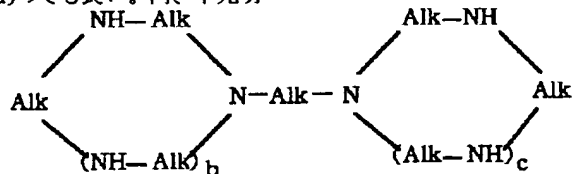
【0014】ビス環状ポリアミン化合物

本発明のビス環状ポリアミン化合物は、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3~20コ含む、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-であるか、又は残りの-X-の1つが-N-(CH)_nN Phth基(但し、nは2、3又は4である)であり、その残りが-NH-である環状ポリアミン基を2つ含み、該2つの環状ポリアミン基が、該環状ポリアミン基中の前記-N=と結合した環外の炭素数2、3又は4のアルキレン鎖を介して連結されている化合物である。ビス環状ポリアミン化合物の環状ポリアミン基は独立に、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖及び炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン

7

鎖が含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環状ポリアミン基中のアルキレン鎖の数は、3～20コであるが、より一般的には、5～15コである。

【0015】さらに、2つの環状ポリアミン基は、同一でも異なっても良い。また、2つの環状ポリアミン基を連結するアルキレン鎖は、エチレン鎖、プロピレン鎖及びブチレン鎖のいずれであっても良い。尚、本発明*



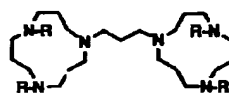
(II)

【0017】本発明のビス環状ポリアミン化合物の例〔612、71221、81229、916p、1021、1129、1230、1330〕を下記に示す。尚、化合物番号の後の添字(数字)は、1つの環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計であり、同一の環状ポリアミン基2つからなる化合物の場合は、一方のみ(2桁)記載し、異なる2つの環状ポリアミン基からなる化合物の場合には、各環の数(4桁)を標記した。また、pは $-(CH)_n$ NPhth基を有することを意味する。

【0018】

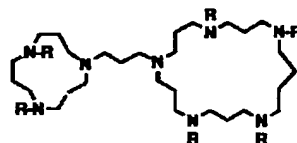
【化4】

※



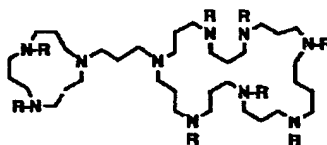
612 R=H, HBr salt

※



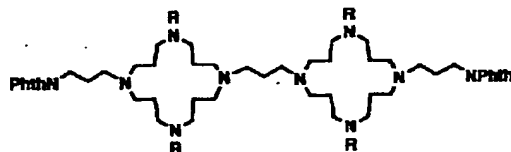
71221 R=H, HBr salt

30



81229 R=H, HBr salt

40



916p R=H, HBr salt

【0019】

【化5】

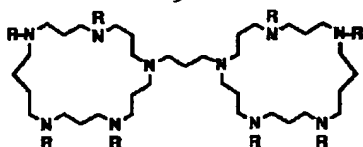
8

*のビス環状ポリアミン化合物は下記一般式(II)で表すことができる。式中Alkはアルキレン鎖を表し、b及びcは1～18の整数である。さらに、各ポリアミン環について=NHのいずれか1つが、 $=N-(CH)_n$ NPhth基であることもできる。

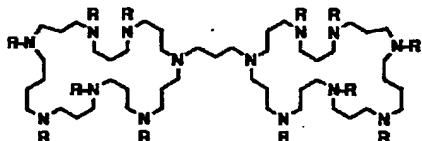
【0016】

【化3】

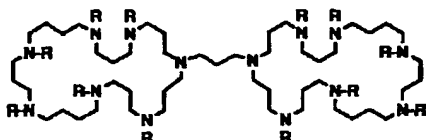
9



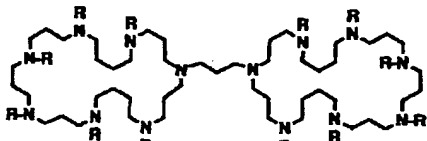
1021 R=H, HBr salt



1129 R=H, HBr salt

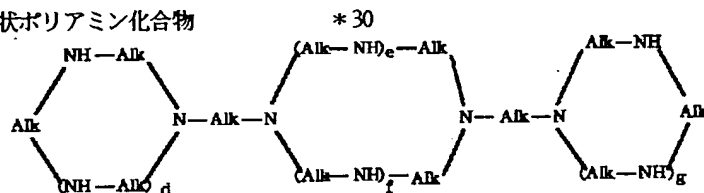


1230 R=H, HBr salt



1330 R=H, HBr salt

【0020】トリス環状ポリアミン化合物



(III)

【0022】本発明のトリス環状ポリアミン化合物の例
〔211216T、221226T、232126T、243026T〕

を下記に示す。尚、化合物番号の後の添字(数字)は、
1つの環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計であ
り、前2桁は、環状ポリアミン基Aについての数であ

※り、後2桁は、環状ポリアミン基Bについての数を標記
した。また、Tは同種の環状ポリアミン基Aを2つ用い
たことを意味する。

【0023】

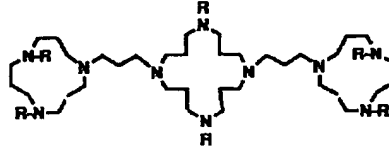
※ 【化7】

10

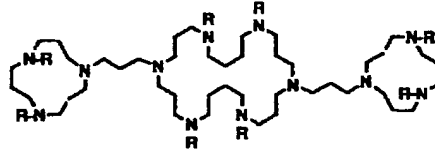
*本発明のトリス環状ポリアミン化合物は、2つの環状ポリ
アミン基Aの間に1つの環状ポリアミン基Bを配置し
たものである。環状ポリアミン基Aは、炭素数2、3又
は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結
してなり、前記-X-の1つが=N-アルキレン(但
し、アルキレンは炭素数が2、3又は4である)であ
り、残りの-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アル
キレン鎖を3~20コ含む。環状ポリアミン基Bは、
炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と-X-とを交互に連
結してなり、前記-X-の2つが=N-であり、残りの
-X-が-NH-であり、かつ環内に前記アルキレン鎖
を3~20コ含む。環状ポリアミン基A及びBには、炭
素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが
含まれるか、または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3
のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が
含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン鎖が
含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であ
っても、不規則的であっても良い。また、1つの環状ポリ
アミン基中のアルキレン鎖の数は、3~20コである
20 が、より一般的には、5~15コである。さらに、3つ
の環状ポリアミン基は、同一でも異なっても良い。
また、環状ポリアミン基ABを連結するアルキレン鎖
は、エチレン鎖、プロピレン鎖及びブチレン鎖のいずれ
であっても良い。尚、本発明のトリス環状ポリアミン化
合物は下記一般式(III)で表すことができる。式中
Alkはアルキレン鎖を表し、d、及びgは1~18の
整数であり、e及びfは合計が1~18の整数である。

【0021】

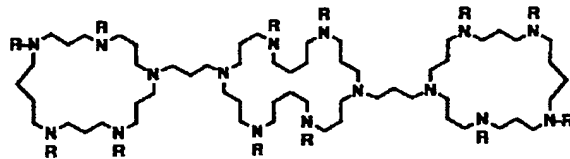
【化6】



211216T R=H, HBr salt



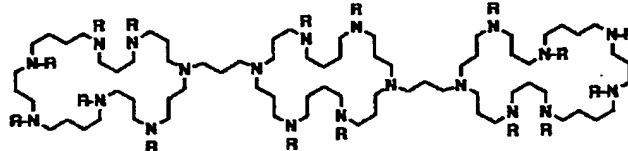
221226T R=H, HBr salt



232128T R=H, HBr salt

【0024】

* * 【化8】



243025T R=H, HBr salt

【0025】マルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物

本発明のマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物は、1つの単環又はビス環状ポリアミンアンモニウム基(C又はAD)と2つの単環又はビス環状ポリアミン基(A又はAB)とからなり、かつ合計3〜6コの環からなるマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物である。即ち、環の組み合わせとしては、例えばA-C-A、A-AD-A、AB-C-AB、AB-AD-A、B、A-ABD-AB、A-ABBD-Aがある。

(1) 単環式環状ポリアミンアンモニウム基C

単環式環状ポリアミンアンモニウム基Cは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3〜20コ含み、かつ前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N⁺)であり、残りが-NH-である基である。炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一方のみが含まれるか、または炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖※50

※の両方が含まれていても良い。また、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の両方が含まれる場合、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環中のアルキレン鎖の数は、3〜20コであるが、より一般的には、5〜15コである。

【0026】(2) ビス環状ポリアミンアンモニウム基AD

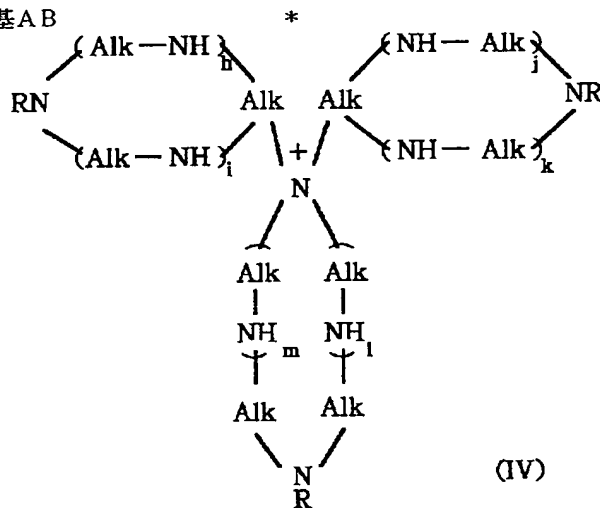
ビス環状ポリアミンアンモニウム基ADは、環状ポリアミンアンモニウム基Dと環状ポリアミン基Aとが、炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して連結されている基である。環状ポリアミンアンモニウム基Dは、炭素数2、3又は4のアルキレン鎖と窒素含有基-X-とを交互に連結してなり、前記アルキレン鎖を3〜20コ含み、前記-X-の1つが4級アンモニウム(=N⁺)であり、前記-X-の1つが-N=であり、残りの-X-が-NH-である。炭素数2、3又は4のアルキレン鎖のいずれか一種のみが含まれるか、

13

または炭素数2のアルキレン鎖、炭素数3のアルキレン鎖と炭素数4のアルキレン鎖の2種以上が含まれていても良い。また、2種以上のアルキレン鎖のが含まれる場合、アルキレン鎖の並び方は、規則的であっても、不規則的であっても良い。また、1つの環中のアルキレン鎖の数は、3～20コであるが、より一般的には、5～15コである。環状ポリアミン基Aは、前記で説明の通りである。環状ポリアミンアンモニウム基Dと環状ポリアミン基Aとは、それぞれの基の=N-同士が炭素数が2、3又は4である2つの環外のアルキレン鎖を介して

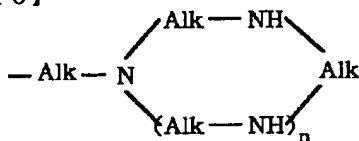
【0027】(3) 単環式環状ポリアミン基A
単環式環状ポリアミン基Aは、前記で説明した通りである。

(4) ビス環状ポリアミン基AB



【0029】

【化10】



14
* ビス環状ポリアミン基ABは、環状ポリアミンBと環状ポリアミン基Aとを連結したものである。環状ポリアミンBは、-X-の2つが=N-アルキレンである以外は、環状ポリアミンAと同様の基である。

(5) 1つの環状ポリアミンアンモニウム基C又はADと2つの環状ポリアミン基A又はABとが、環状ポリアミン基A又はABの残りの=N-アルキレンの末端が環状ポリアミンアンモニウム基C又はADの4級アンモニウム(=N⁺)と結合して連結されている。
10 尚、本発明のマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物は下記一般式(IV)で表すことができる。式中Alkはアルキレン鎖を表し、Rは水素原子又は式(V)で表される環状ポリアミン基Aであり、hとiとの合計、jとkとの合計、lとmとの合計はそれぞれ1～18の整数であり、nは1～18の整数である。

【0028】

【化9】

※示し、他方の環の炭素と窒素原子の数の合計を後2桁で示した。また、Aはアンモニウム化合物であることを意味する。

【0031】

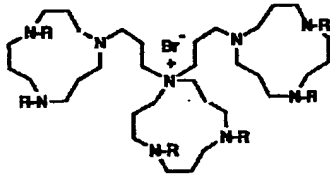
【化11】

【0030】本発明のマルチキス環状ポリアミン化合物の例〔1412A、1521A、1629A、1730A、1830A、191224A、201214A〕を下記に示す。尚、化合物番号の後の添字(数字)は、1つの環を構成する炭素及び窒素原子の数の合計であり、2桁の場合は、A-C-Aからなる環状ポリアミン化合物である。4桁の場合には、A-AD-A又はAB-AD-ABのタイプの環状ポリアミン化合物についての数を標記し、2種類ある環の一方の環の炭素と窒素原子の数の合計を前2桁で※50

(9)

特開平8-27129

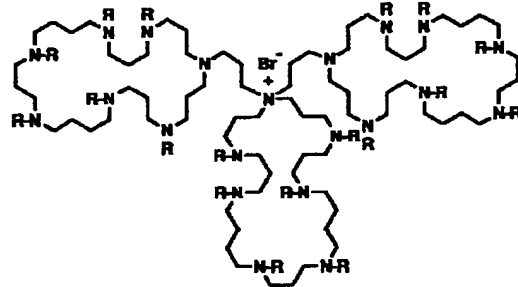
15



1412A R=H, HBr salt

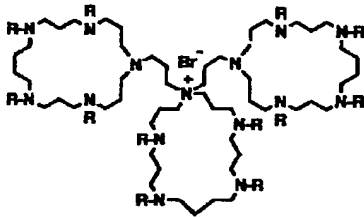
1.6

* [0032]
【化12】



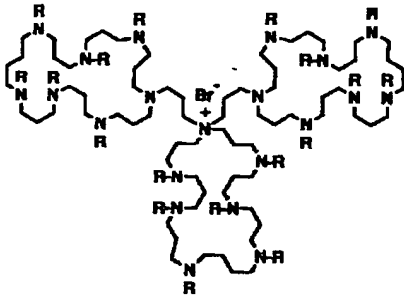
1730A R=H, HBr salt

10



1521A R=H, HBr salt

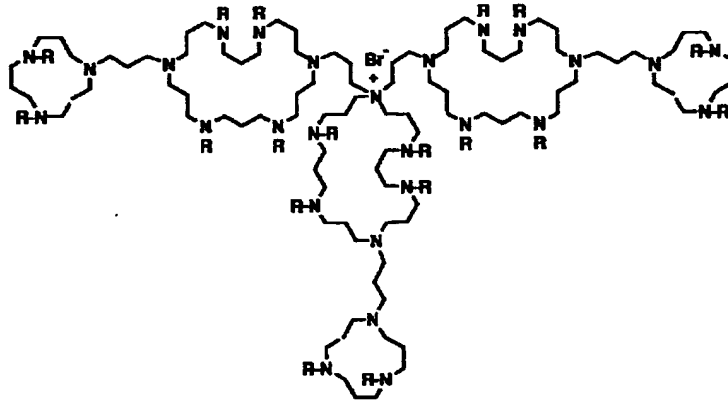
20



1629A R=H, HBr salt

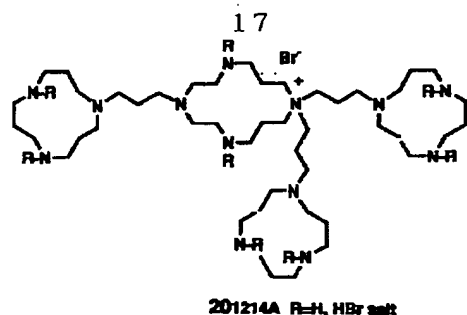
[0033]
【化13】

*



191224A R=H, HBr salt

[0034]
【化14】



【0035】本発明の化合物は、いずれも新規の化合物である。

単環式環状ポリアミン化合物の製造方法

本発明の単環式環状ポリアミン化合物は、特開平2-117653号に記載の方法により得られるトシル基を保護基として有するポリアミン誘導体から脱保護することにより得られる。トシル基で保護された環状ポリアミン誘導体のアミン基をアミンの臭素酸塩または塩酸塩は、公知の手法(M.W. Hosseini and J.-M. Lehn, Helv. Chim. Acta, 69, 587 (1986))を修飾して単離することができる。

【0036】ビス及びトリス環状ポリアミン化合物並びにマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物の製造方法

本発明のビス及びトリス環状ポリアミン化合物並びにマルチキス環状ポリアミンアンモニウム化合物は、スキーム1~10に示す合成経路に従って中間体であるトシル基で保護された環状ポリアミン誘導体を合成し、さらに得られた環状ポリアミン誘導体のアミン基をアミンの臭素酸塩または塩酸塩として得ることができる。

【0037】本発明の抗ウイルス剤は、前記化合物及びそれらの医薬上許容される塩とからなる群から選ばれる少なくとも1種の化合物を有効成分として含有するものである。医薬上許容される塩とは、無機酸塩及び有機酸塩のいずれでもよい。無機酸塩としては、塩酸塩、臭素酸塩を例示でき、有機酸塩としては、酢酸塩、クエン酸塩等を例示できる。但し、これらに限定されるものではない。本発明の抗ウイルス剤は、前記有効成分として前記化合物を、例えば10 μ g~100mg含み、これを1日1~5回に分けて、経口又は皮下、血管内等に投与することができる。尚、有効成分の含有量は、用いる化合物により適宜変更できる。又投与形態も化合物の種類等を考慮して適宜決定できる。

【0038】

【実施例】以下本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

参考例1

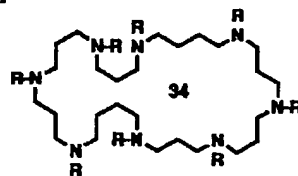
トシル基を保護基として有するポリアミン誘導体である単環式大環状ポリアミン(62)、(63)、(64)、(65)は、特開平2-117653号に記載の方法により得た。さらに、化合物(66)は、Synth. Co

18

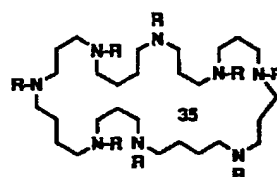
mun., 19, 1009-1014 (1989)に記載の方法により得た。

【0039】

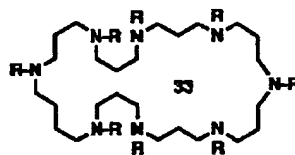
【化15】



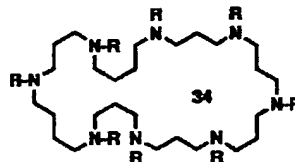
62 R = Ts



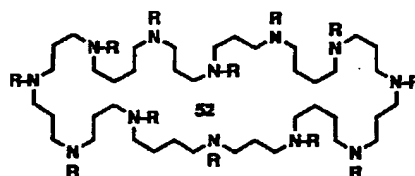
63 R = Ts



64 R = Ts



65 R = Ts



66 R = Ts

【0040】参考例2

スキーム1~10及びスキームAに記載の方法により、中間原料となる各化合物を合成した。スキームAに、本発明のポリアミン化合物及びポリアミンアンモニウム化合物を構築するのに必要な中間原料である単環式ポリアミンの合成ルートを示す。即ち、スキームAは、スキーム3及び4の内容を具体的に表したものであり、直鎖状のポリアミンの組合せと得られる環状ポリアミンについて示している。尚、四角の枠内の数字は、生成する環状ポリアミンの環のサイズを示す。スキームAでは、例えば、化合物(3)と化合物(14b)とから、環のサイズが21の化合物(18)が得られることを示す。また、例えば、化合物(10)と化合物(15a)とから、環のサイズが30の化合物(21)が得られること

20

30

40

50

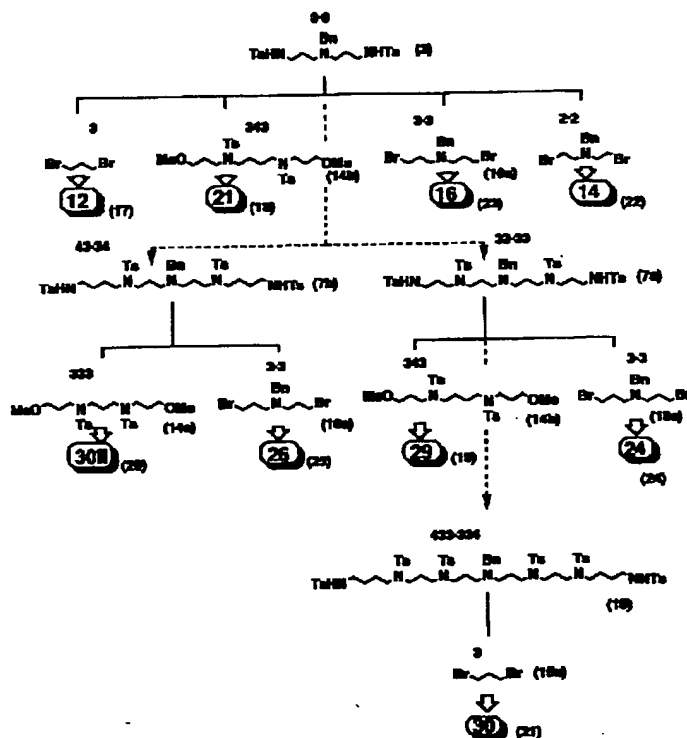
を示す。

【0041】

*【化16】

*

N-ベンジルおよびN,N-ジベンジル大環状ポリアミン化合物の合成ルートの要約



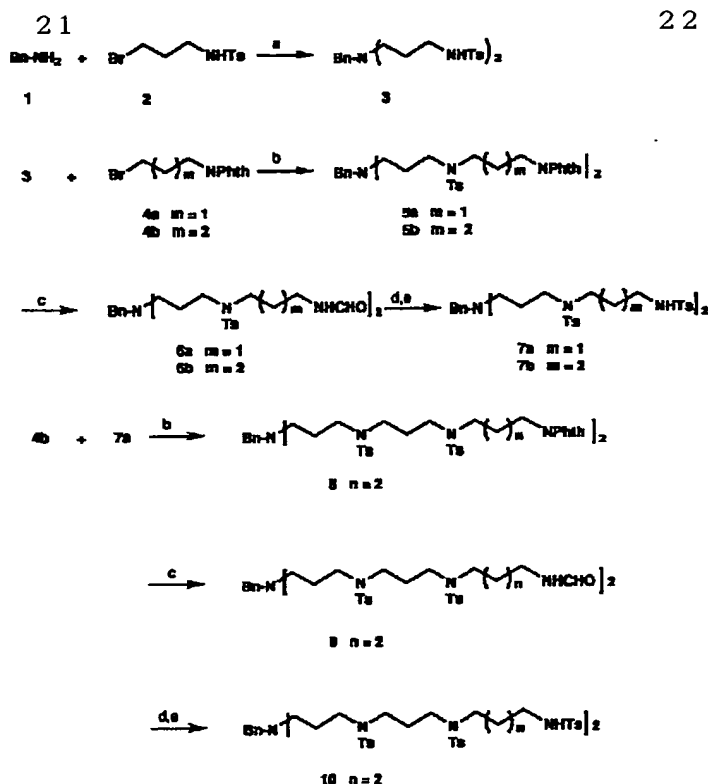
【0042】スキーム1：N-ベンジル- α 、 ω -ジトシルアミド類の合成

スキーム1に記載の方法により、スキームAに示す環状ポリアミン化合物の合成の原料である化合物(3)、(7a)、(7b)、(10)を合成した。スキームに示すように、化合物(1)と(2)とを NaHCO_3 の存在下、 CH_3CN 中で70℃4日間反応させることで、化合物(3)が得られた(工程a)。化合物(3)と化合物(4a)又は(4b)とを K_2CO_3 の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(5a)又は(5b)が得られた(工程b)。化合物(5a)又は(5b)は、 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ とDMF中※

※75℃で2日間反応させることで、化合物(6a)又は(6b)が得られた(工程c)。化合物(6a)又は(6b)は CHCl_3 中65℃で2M・HClと5時間反応させ(工程d)、さらにピリジン、 NEt_3 の存在下、TsClと室温で一晩反応させることで、化合物(7a)又は(7b)が得られた(工程e)。また、化合物(1)と(2)の代わりに、化合物(4b)と(7a)を用いて工程bからeを行うことで、化合物(10)が得られた。尚、原料化合物は全て公知の化合物である。

【0043】

【化17】



Bn = benzyl, Ts = p-toluenesulfonyl, Phth = Phthaloyl

a: $\text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, 70^\circ\text{C}, 4\text{d}$; b: $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{DMF}, \text{r.t.}, 4\text{d}$; c: $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}, \text{DMF}, 75^\circ\text{C}, 2\text{d}$
d: $2\text{M-HCl}, \text{CHCl}_3, 65^\circ\text{C}, 5\text{h}$; e: $\text{TsCl}, \text{pyridine}, \text{NEt}_3, \text{r.t.}, \text{overnight}$

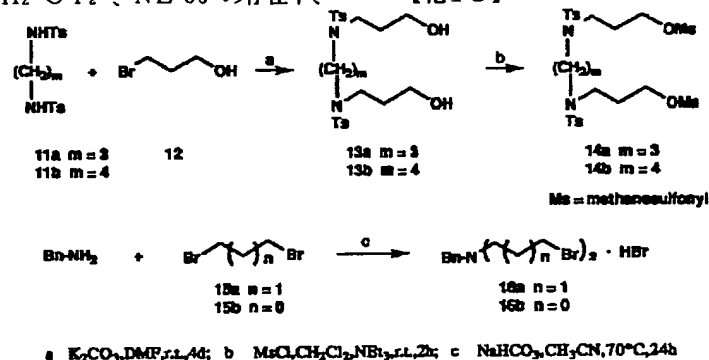
【0044】スキーム2：環状化に必要な構築材料の合成

化合物(14a、b)、(16a、b)をスキーム2に示す方法により合成した。化合物(11a)又は(11b)と化合物(12)とを K_2CO_3 の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(13a)又は(13b)が得られた(工程a)。化合物(13a)又は(13b)は、 CH_2Cl_2 、 NEt_3 の存在下、

* MsCl と室温で2時間反応することで、化合物(14a)又は(14b)が得られた(工程b)。化合物(15a)又は(15b)は、 NaHCO_3 の存在下、 CH_3CN 中で Bn-NH_2 と 70°C 24時間反応させることで、化合物(16a)又は(16b)が得られた(工程c)。

【0045】

【化18】



【0046】スキーム3：N-モノベンジル環状体の合成

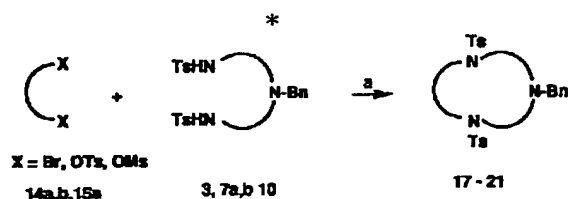
スキーム3に示す方法により、スキーム1と2で得た化合物を環状化し、N-モノベンジル環状体(17)～

※(21)を合成した。化合物(14a)、(14b)又は(15a)は、化合物(3)、(7a)、(7b)又は(10)と K_2CO_3 の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(17)～(21)が得ら

れた。

【0047】

*【化19】

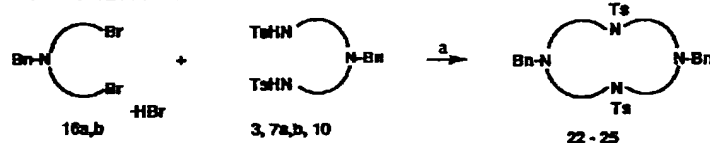
a K_2CO_3 , DMF, r.t., 4d

【0048】スキーム4：N、N' -ジベンジル環状体 10※a)、(7b)又は(10)と K_2CO_3 の存在下、DMF中室温で4日間反応させることで、化合物(22)～(25)が得られた。

スキーム4に示す方法及び条件により、N、N' -ジベンジル環状体(22)～(25)を合成した。化合物(16a)又は(16b)は、化合物(3)、(7) ※

【0049】

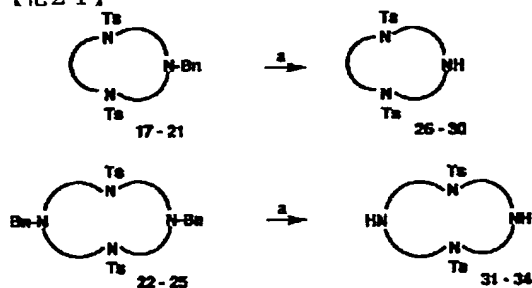
【化20】

a K_2CO_3 , DMF, r.t., 4d

【0050】スキーム5：還元的脱ベンジル化
スキーム5に示す方法により、還元的に(H_2 / 10 %、Pd-C、4 kg/cm²、2日間)脱ベンジル化して、N-ベンジル体(17)～(21)から化合物(26)～(30)を得た。また、N-ベンジル体(22)～(25)から化合物(31)～(34)を得た。

【0051】

【化21】

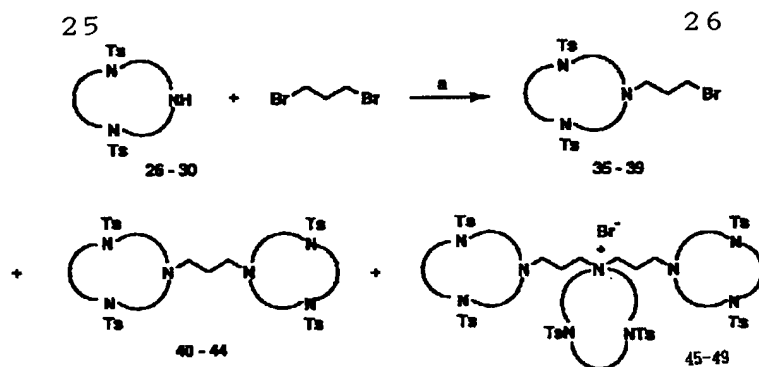
a H_2 /10% Pd-C, 4kg/cm², 2d

★【0052】単環式ポリアミン誘導体、化合物(26)～(30)及び化合物(31)～(34)を積層化し、ビス(ビス)環状体、トリス(トリス)環状アンモニウム塩、トリス(トリス)環状体、4環式(テトラキス)環状アンモニウム塩、6環式(ヘキサキス)環状アンモニウム塩などを得る方法をスキーム6～10に示した。
スキーム6：1、3-ジプロモプロパンと環状モノアミンとの反応

スキーム6に示す方法により、化合物(26)～(30)を大過剰の1、3-ジプロモプロパンと、 $NaHCO_3$ の存在下、 CH_3CN 中で70℃4日間反応させることで、N-(3-プロモプロピル)環状ポリアミン(35)～(39)、対称的ビス環状体(40)～(44)、および対称的トリス環状アンモニウム塩(45)～(49)を混合物として得た。得られた混合物は、シリカゲルクロマトグラフィ法により、各化合物を単離精製した。

【0053】

★【化22】



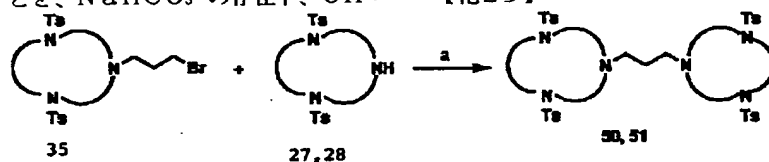
a. $\text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, 70^\circ\text{C}, 4\text{d}$

【0054】スキーム7：非対称的ビス環状体の合成
 非対称的ビス環状体(50)、(51)は、N-(3-
 ブロモプロピル)環状ポリアミン(35)と、化合物
 (27)、(28)とを、 NaHCO_3 の存在下、 CH_3 *

*3 CN中で 70°C 4日間反応させることにより、スキ
 ム7に従って合成した。

【0055】

【化23】



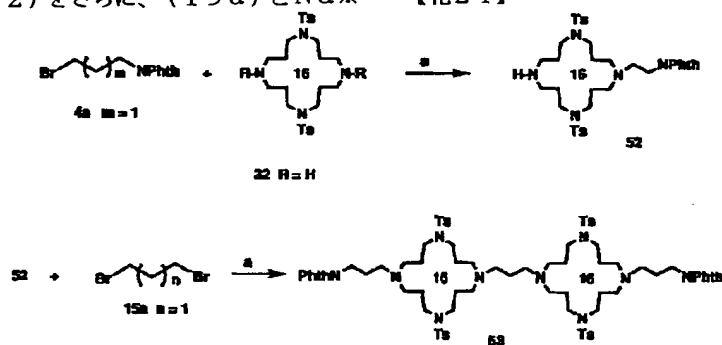
a. $\text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, 70^\circ\text{C}, 4\text{d}$

【0056】スキーム8：修飾ビス環状体の合成
 スキーム8に示す方法により、N-置換ビス環状体(5
 3)は、(4a)と(32)を1:1で NaHCO_3 の
 存在下、 CH_3 CN中で 70°C 4日間反応させること
 より生じた化合物(52)をさらに、(15a)とNa※

※ HCO_3 の存在下、 CH_3 CN中で 70°C 4日間反応さ
 せ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィ法により単離
 精製して得た。

【0057】

【化24】



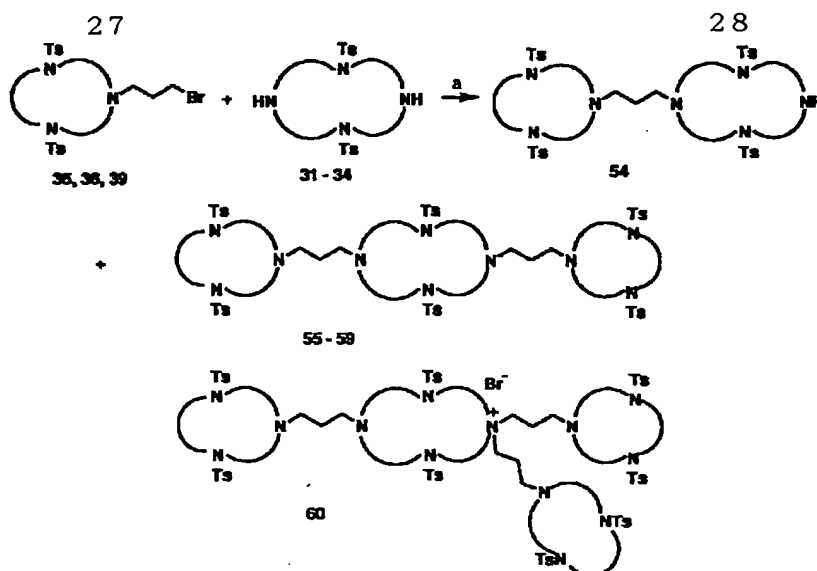
a. $\text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, 70^\circ\text{C}, 4\text{d}$

【0058】スキーム9：環状ジアミンと3-ブロモ
 ロピル大環状化合物との反応
 環状ジアミン(31)～(34)をN-(3-ブロモ
 プロピル)環状体(35)、(36)又は(39)と、モ
 ル比を変えて NaHCO_3 の存在下、 CH_3 CN中で
 70°C 4日間反応させることにより、環状ポリアミン化
 合物を高次に積層化した。即ち、(35)と(33)を
 1:1に反応させて、ビス環状モノミアン(54)を収★

40★率良く得た。また(35)、(36)、(39)をそれ
 ぞれ、(31)、(32)、(34)と2:1のモル比
 で反応させて、トリス環状体(55)～(59)及びテ
 トラキス環状アンモニウム塩(60)の混合物が生成し
 た。得られた混合物は、シリカゲルクロマトグラフィ法
 により、各化合物を単離精製して、各生成物を得た。

【0059】

【化25】



a. $\text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, 70^\circ\text{C}, 4\text{d}$

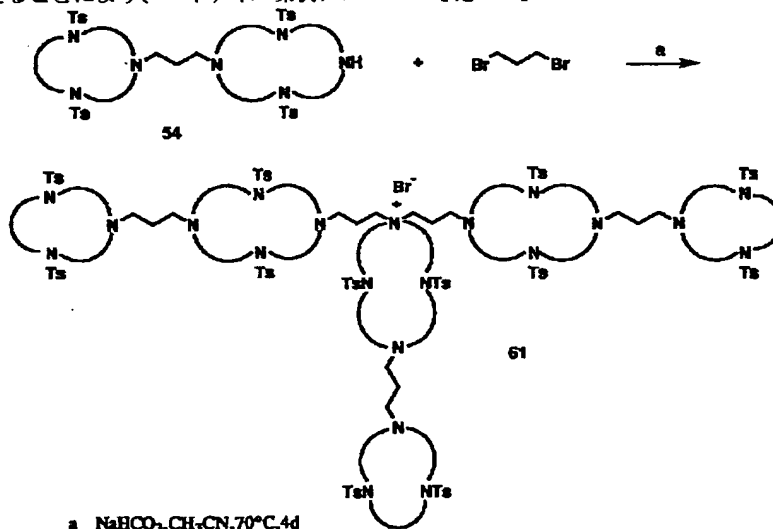
【0060】スキーム10: 1、3-ジブプロパンと
ビス環状モノアミンとの反応

ビス環状モノミアン(54)を大過剰の1、3-ジブ
プロパンと NaHCO_3 の存在下、 CH_3CN 中で7
0℃4日間反応させることにより、ヘキサキス環状アン*

*モニウム塩(61)が高収率で生成した。さらに、シリ
カゲルクロマトグラフィ法により、単離精製すること
で目的生成物を得た。

【0061】

【化26】



a. $\text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, 70^\circ\text{C}, 4\text{d}$

【0062】上記スキームに記載の方法により得られる 40
化合物の構造式を以下に示す。

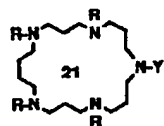
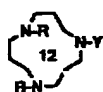
【0063】

【化27】

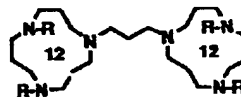
(16)

特開平8-27129

29



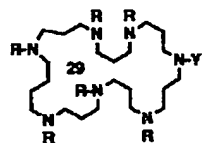
30



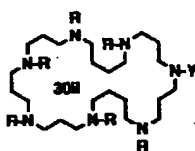
40 R=Ts

17 R=Ts Y=Bn
26 R=Ts Y=H
35 R=Ts Y=C₂H₅Br

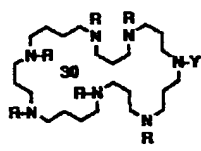
18 R=Ts Y=Bn
27 R=Ts Y=H
36 R=Ts Y=C₂H₅Br



19 R=Ts Y=Bn
28 R=Ts Y=H
37 R=Ts Y=C₂H₅Br

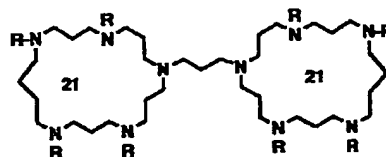


20 R=Ts Y=Bn
29 R=Ts Y=H
38 R=Ts Y=C₂H₅Br

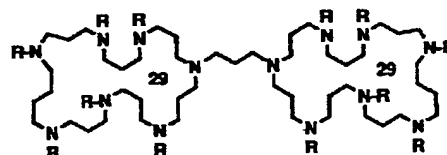


21 R=Ts Y=Bn
30 R=Ts Y=H
39 R=Ts Y=C₂H₅Br

10

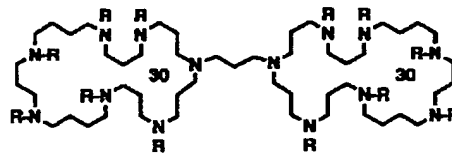


41 R=Ts



42 R=Ts new

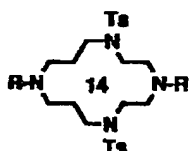
20



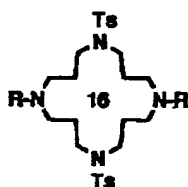
43 R=Ts

【0064】

【化28】

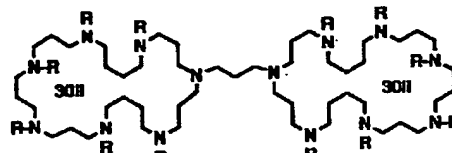


22 R=Bn
31 R=H



23 R=Bn
32 R=H

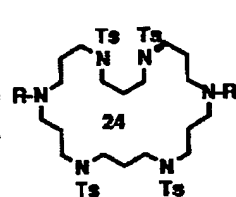
30



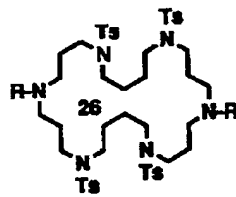
44 R=Ts

【0066】

【化30】



24 R=Bn
33 R=H



25 R=Bn
34 R=H

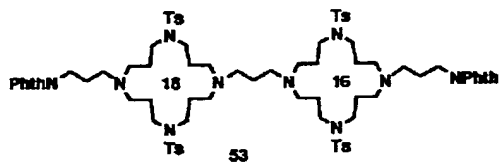
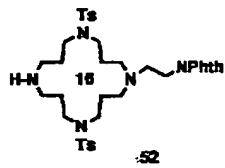
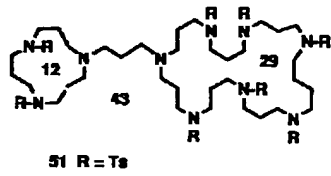
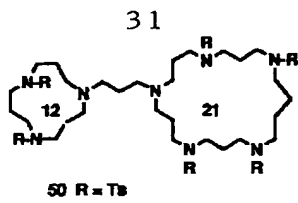
40

【0065】

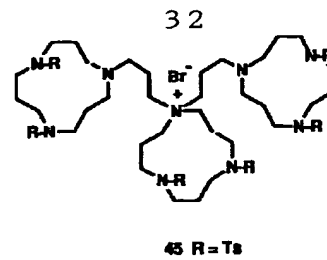
【化29】

(17)

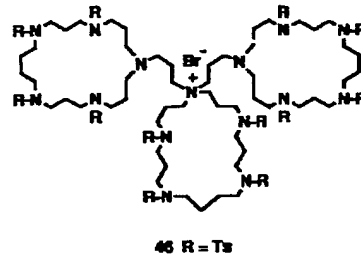
特開平8-27129



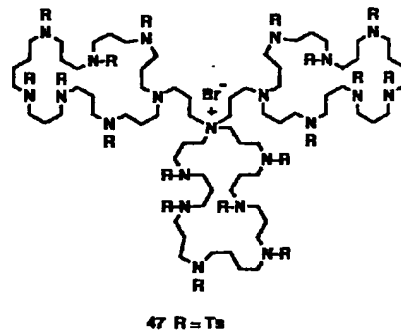
【0067】
【化31】



10

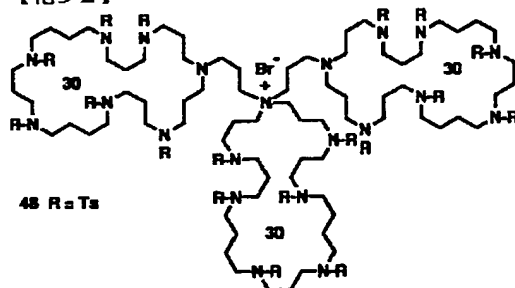


20

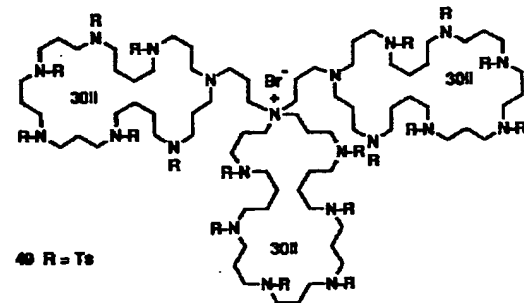


【0068】
【化32】

30



40



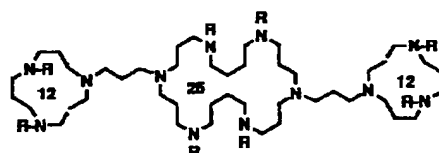
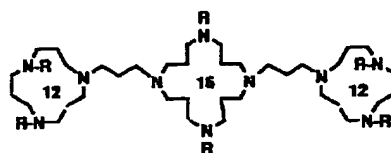
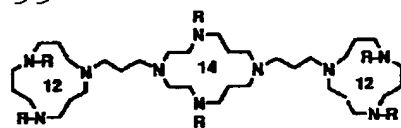
【0069】
【化33】

(18)

特開平8-27129

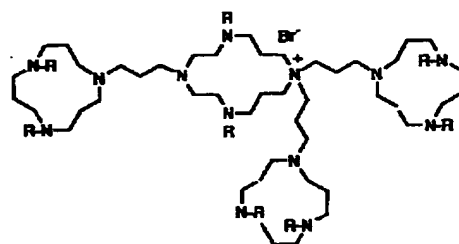
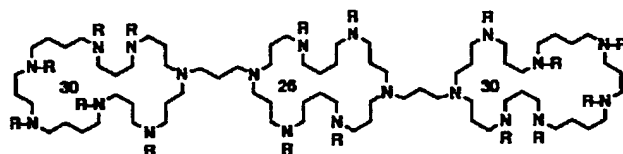
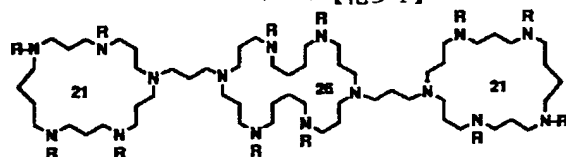
33

34



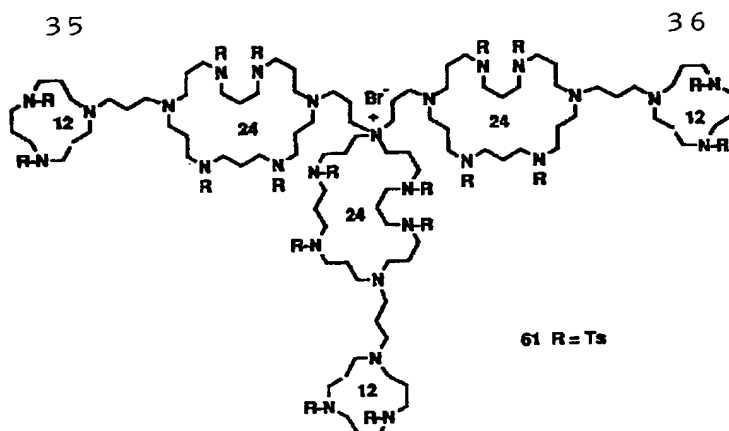
【0070】

* * 【化34】



【0071】

※40※ 【化35】



【0072】さらに、化合物(36)、(37)、(39)、(42)、(43)、(44)、(47)、(48)、(55)、(56)、(57)、(58)、(59)、(60)の14種の化合物については、質量分析法(TOF、ESI、FAB、milli-MS)により、構造確認した。結果を表1～8に示す。表1～3は*

*ESI-MSのスペクトルデータ(直接法、5%AcOH-AcCN溶液又はCHCl₃中)(JMS-SX102A:イオン化電圧4.0kV、20秒サイクルスキャン、流速2.0μm/分)である。

【0073】

【表1】

化合物	分子組成	計算値 M ⁺ (theo. R)	実測値 (height)	帰属
(36) Ts21-Br	C ₆₇ H ₆₆ O ₁₂ N ₅ S ₄ Br 915/42/80 (1037.2/957.2(-Br))	959.4 (14) 958.4 (36) 957.4 (58) 956.4 (100)	2430.2 (5) 1995.2 (12) 1393.0 (8) 956.3 (100)	1393+1037 956+1039 M ⁺ -Br
(37) Ts29-Br	C ₆₇ H ₉₂ O ₁₂ N ₇ S ₆ Br 1337/42/80 (1459.8/1379(-Br))	1382.5 (15) 1381.5 (33) 1380.5 (64) 1379.5 (84) 1378.5 (100)	1378.5 (100)	
(39) Ts30-Br	C ₆₈ H ₉₄ O ₁₂ N ₇ S ₆ Br 1351/42/80 (1473.8/1393(-Br))	1396.5 (16) 1395.5 (34) 1394.5 (65) 1393.5 (85) 1392.5 (100)	2867.0 (7) 1392.4 (100) 1167.3 (6)	M ⁺ -Br
(42) Ts29-29	C ₁₃₁ H ₁₇₈ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ 1337/42/1337 (2717/1379)	see TOF-MS	2717.6 (100) 2507.1 (7) 2048.2 (9) 1378.5 (36) 1368.4 (12)	M+H M-29ring
(43) Ts30-30	C ₁₃₃ H ₁₈₃ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ 1351/42/1351 (2745/1393)	see TOF-MS	2745.9 (100) 2518.6 (26) 2078.9 (7) 1393.6 (16) 1380.0 (27) 1356.9 (7)	M+H M-30ring

【0074】

※ ※【表2】

化合物	分子組成	計算値 ■ * (theor. %)	実測値 (in L %)	帰属
(44) Ts30-30II	C ₁₃₃ H ₁₈₃ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ 1351/42/1351 (2745/1393)	see TOF-MS	2745.0 (100) 1373.2 (13)	M+H M+H*1/2
(47) Ts2929+29Br	C ₁₉₈ H ₂₇₀ O ₃₆ N ₂₁ S ₁₈ Br (1337/42)*2/1337/80 (1337/42/1337=2716) (1379/1337/42=2758) (2716+79(Br)=2795) FW=4177.412	see TOF-MS	5035.2 (2) 4098.9 (1) 2852.7 (12) 2838.7 (20) 2794.9 (47) 2758.0 (18) 2718.5 (5) 2546.3 (5) 1378.8 (100) 1373.9 (11)	M-Br M-29ring M-42/29ring M-29ring-Br 42/29ring
(48) Ts3030+30Br	C ₂₀₁ H ₂₇₆ O ₃₆ N ₂₁ S ₁₈ Br (1351/42)*2/1351/80 (1351/42/1351=2744) (1399/1351/42=2786) (2744+79(Br)=2823) FW=4219.49	see TOF-MS	4354.3 (3) 3455.8 (3) 2867.0 (34) 2847.7 (11) 2822.4 (42) 2787.1 (33) 2760.3 (13) 2600.2 (10) 2562.7 (11) 1393.0 (100) 1167.5 (5)	M-30ring M-42/30ring M-30ring-Br 42/30ring
(55) Ts12-14-12	C ₇₆ H ₁₁₁ O ₁₂ N ₁₀ S ₆ 478/42/507 (478/42/506/42=1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42=590) FW=1548.116	see TOF-MS	2616.1 (31) 2125.8 (10) 1547.8 (100) 1308.9 (13) 1097.3 (12)	M+(M-12ring) M+12ring M+H

【0075】

* * 【表3】

化合物	分子組成	計算値 M ⁺ (theor. X)	実測値 (isl. X)	帰属
(60) Ta12-14-12122	478/42/506/42/478 (478/42/506/42=1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42=590) FW=	see TOF-MS 1547.8 (100)	3383.3 (7) 2097.0 (15) 2068.4 (59) 1547.6 (100) 1196.8 (11) 1182.5 (11) 1104.3 (33) 1099.3 (47) 1073.2 (60) 1028.3 (47) 521.0 (20) 492.0 (10)	M-Br M-Br-42/12ring M-42/12ring-2-Br 42/12ring 14/12ring
(56) Ta12-16-12	C ₇₈ H ₁₁₅ O ₁₂ N ₁₀ S ₆ 478/42/534/42/478 (478/42/534/42=1098) (478/42/534=1056) (520, 42/534/42=618) FW=1576.168	see TOF-MS	3778.0 3223.1 2766.3 2152.0 1909.4 1375.6 (18) 1097.0 (25) 576 (94) 520.1 (100)	M-12ring 42/16ring 42/12ring
(57) Ta12-26-12	C ₁₀₀ H ₁₄₅ O ₁₆ N ₁₂ S ₈ 478/42/984/42/478 (478/42/984/42=1346) (478/42/984=1504) (520, 42/984/42=1068) FW=2026.776	see TOF-MS	2546.5 (7) 2103.5 (4) 2026.3 (3) 1546.9 (100) 1504.9 (6) 1077.2 (15) 520.1 (5) 492.0 (3)	M+ M-12ring M-42/12ring 42/12ring 14/12ring
(58) Ta21-26-21	C ₁₄₂ H ₂₀₁ O ₂₄ N ₁₆ S ₁₂ 915/42/984/42/915 (915/42/984/42=1983) (915/42/984=1941) (957, 42/984/42=1068) FW=2899.94	see TOF-MS	2420.4 (8) 1983.5 (100) 1949.1 (14) 1504 (3) 1068 (3)	M-21ring 42/26ring/42
(59) Ta30-26-30	C ₁₈₄ H ₂₅₇ O ₃₂ N ₂₀ S ₁₆ 1351/42/984/42/1351 (1351/42/984/42=2419) (1351/42/984=2377) (1391, 42/984/42=1068) FW=3773.104	see TOF-MS	2786.7 (10) 2420.1 (100) 2195.4 (8)	M-30ring

【0076】表4～7はTOF-MSのスペクトルデータ(直接法、CHCl₃中)(JMS-LDI170)である。
 0:イオン化電圧30kV、マトリックス:ジヒドロベ*
 【0077】
 【表4】

化合物	分子組成	計算値 M ⁺ (theo. %)	実測値 (height)	帰属
(36) Ts21-Br	C ₆₇ H ₆₆ O ₁₁ N ₅ S ₄ Br 915/42/80 (1037.2/957.2(-Br)) FW=1037.218	959.4 (14) 958.4 (36) 957.4 (58) 956.4 (100)	1994.7(28) 1394.4(12) 1168.8(5) 1159.5(5) 1038.1(4) 1015.8(10) 957.8(219) 803.3(11)	957+1037 M+H M+H-Br
(37) Ts29-Br	C ₆₇ H ₉₂ O ₁₂ N ₇ S ₆ Br 1337/42/80 (1459.8/1379(-Br))	1382.5 (15) 1381.5 (33) 1380.5 (64) 1379.5 (84) 1378.5 (100)	1379.4(40)	M+H-Br
(39) Ts30-Br	C ₆₈ H ₉₄ O ₁₂ N ₇ S ₆ Br 1351/42/80 (1473.8/1393(-Br))	1396.5 (16) 1395.5 (34) 1394.5 (65) 1393.5 (85) 1392.5 (100)	1393.1(53)	M+H-Br
(42) Ts29-29	C ₁₃₁ H ₁₇₈ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ 1337/42/1337 (2717/1379)	2720.0 (22) 2719.0 (40) 2718.0 (63) 2717.0 (87) 2716.0 (100) 2715.0 (88)	4099.3(7) 3154.3(12) 2776.5(71) 2717.2(192) 2564.2(26) 1368.7(18)	M+42/29ring M+H 28/29ring?
(43) Ts30-30	C ₁₃₃ H ₁₈₂ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ 1351/42/1351 (2745/1393)	2750.0 (23) 2749.0 (40) 2748.0 (64) 2747.0 (88) 2746.0 (100) 2745.0 (85)	2747.1(202) 2591.9(38) 2521.5(60)	M+H

【0078】

* * 【表5】

化合物	分子組成	計算値 M ⁺ (theo. %)	実測値 (height)	帰属
(44) Ts30-30II	C ₁₃₃ H ₁₈₃ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ 1351/42/1351 (2745/1393)	2750.0 (23) 2749.0 (40) 2748.0 (64) 2747.0 (88) 2746.0 (100) 2745.0 (85)	4137.6(2) 2766.0(24) 2745.1(36) 2588.4(4) 2520.6(2) 1393.1(2)	M+42/30IIring M+H 42/30IIring
(47) Ts2929+29Br	C ₁₉₈ H ₂₇₀ O ₃₆ N ₂₁ S ₁₈ Br (1337/42)*2/1337/80 (1337/42/1337=2716) (1379/1337/42=2758) (2716+79(Br)=2795) FW=4177.412	4100.5(40) 4099.5(60) 4098.5(82) 4097.5(98) 4096.5(100) 4095.5(84)	4098.2(8) 2839.8(20) 2795.9(31) 2759.9(18) 1874.5(4) 1815.7(9) 1537.8(6) 1492.6(9) 1439.0(17) 1380.3(72) 1226.1(5)	M-Br M-42/29ring M-Br-29ring 42/29ring
(48) Ts3030+30Br	C ₂₀₁ H ₂₇₆ O ₃₆ N ₂₁ S ₁₈ Br (1351/42)*2/1351/80 (1351/42/1351=2744) (1393/1351/42=2786) (2744+79(Br)=2823) FW=4219.49	4142.5(41) 4141.5(62) 4140.5(83) 4139.5(98) 4138.5(100) 4137.5(84)	4141.1(9) 3916.7(5) 2867.7(18) 2823.8(30) 2788.4(26) 2631.0(10) 2600.2(11) 2564.2(10) 1394.2(84)	M-Br 1351+2564 M-30ring M-42/30ring M-30ring-Br 42/30ring

【0079】

* * 【表6】

化合物	分子組成	計算値 M ⁺ (theo. %)	実測値 (height)	帰属
(55) Ts12-14-12	C ₇₆ H ₁₁₁ O ₁₂ N ₁₀ S ₆ 478/42/507/42/478 (478/42/506/42=1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42=590) FW=1548.116	1551.7(20) 1550.7(41) 1549.7(74) 1548.7(95) 1547.7(100)	3167.7(7) 2618.3(25) 2464.5(7) 2122.8(11) 2098.6(12) 1586.8(52) 1571.9(133) 1549.6(171) 1416.5(16) 1395.0(31)	M+(M-12ring) M+12ring M+H 478/42/506
(60) (Ts121472)+12Br	478/42/506/42/478/42/478 (478/42/506/42=1070) (478/42/506=1028) (520, 42/506/42=590) (478/42/506/42/478=1548) FW=2148	need composition & its theoretical ion distribution	2619.0(2) 2069.6(15) 1915.7(2) 1626.0(9) 1549.8(22) 1395.3(4) 1102.0(19) 1077.3(26) 1029.4(4)	M+12ring M-Br M-42/12ring M-Br-42/12ring 478/42/506
(56) Ts12-16-12	C ₇₈ H ₁₁₅ O ₁₂ N ₁₀ S ₆ 478/42/534/42/478 (478/42/534/42=1098) (478/42/534=1056) (520, 42/534/42=618) FW=1576.168	1579.7(21) 1578.7(42) 1577.7(76) 1576.7(97) 1575.7(100)	2275.7(5) 2254.4(5) 1874.5(5) 1695.9(5) 1301.3(14) 1275.6(13) 1097.2(41) 771.6(14) 699.8(34) 578.0(74) 520.7(186)	M-12ring 42/16ring 42/12ring

* * 【表7】

化合物	分子組成	計算値 M ⁺ (theo. %)	実測値 (int. %)	帰属
(57) Ts12-26-12	C ₁₀₀ H ₁₄₅ O ₁₆ N ₁₂ S ₈ 478/42/984/42/478 (478/42/984/42=1546) (478/42/984=1504) (520, 42/984/42=1068) FW=2026.776	2029.9(37) 2028.9(64) 2027.9(93) 2026.9(100) 2025.9(80)	2576.0(10) 2549.4(14) 2104.5(10) 1548.8(135) 1394.3(17) 1104.7(21) 1077.7(49) 1041.5(10)	M+42/12ring? M-12ring M-12ring-Ts
(58) Ts21-26-21	C ₁₄₂ H ₂₀₁ O ₂₄ N ₁₆ S ₁₂ 915/42/984/42/915 (915/42/984/42=1983) (915/42/984=1941) (957, 42/984/42=1068) FW=2899.94	2903.2(44) 2902.2(68) 2901.2(90) 2900.2(100) 2899.2(83)	3860.3(7) 3705.2(2) 3014.7(5) 2979.7(8) 2944.7(4) 2902.0(3) 2826.5(3) 2422.0(5) 2387.4(3) 1985.8(127) 1951.3(24) 1831.8(21) 1105.4(11) 1071.1(4)	M+42/21ring M+H M-21ring M-42/21ring M-21ring-Ts M-21ring*2
(59) Ts30-26-30	C ₁₈₄ H ₂₅₇ O ₃₂ N ₂₀ S ₁₆ 1351/42/984/42/1351 (1351/42/984/42=2419) (1351/42/984=2377) (1393, 42/984/42=1068) FW=3773.104	insert theoretical ion distribution	2824.0(8) 2789.0(8) 2462.0(13) 2421.9(66) 2267.2(10) 2196.9(8) 1395.6(5) 1368.6(5) 1105.5(6)	2*42/30ring M-30ring M-30ring-Ts 42/30ring 14/30ring

【0080】

【0081】表8はミリマスの測定結果及びFAB ※である。

(+) -MSの最高ピーク (JMS-HX110:マト 【0082】

リックス: m-ニトロベンジルアルコール (NBA)) ※ 【表8】

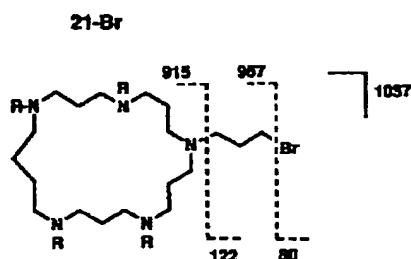
化合物	分子組成 (荷質)	実測 (m/z)	誤差 (amu)	FAB- 最高値、帰属
(36) Ts21-Br	C ₄₇ H ₆₇ O ₈ N ₅ S ₄ ⁴⁷ Br (M+H)	1038.3053	+2.0	1038.13(13), M+H 1036.15(10)
(37) Ts29-Br	C ₆₇ H ₉₃ O ₁₂ N ₇ S ₆ ⁸³ Br (M+H)	1458.4342	-4.3	1460.34(20), M+H 1436.44(14)
(39) Ts30-Br	C ₆₆ ¹³ C ₂ H ₉₅ O ₁₂ N ₇ S ₆ ⁷⁹ Br C ₆₈ H ₉₅ O ₁₂ N ₇ S ₆ ⁷⁹ Br (M+H)	1474.4509 1472.4542	-10.4 -0.4	1474.43(22), M+H 1472.54(15)
(53) TsP-16-16-P	C ₇₇ H ₁₀₃ O ₁₂ N ₁₀ S ₄ (M+H)	1478.6730	+9.0	1478.5(85, NBA)
(42) Ts29-29	C ₁₂₉ ¹³ C ₂ H ₁₇₉ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ (M+H)	2717.9934	+0.2	2717.44(34), M+H
(43) Ts30-30	C ₁₃₁ ¹³ C ₂ H ₁₈₃ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ (M+H)	2746.0227	-1.8	2745.74(55), M+H
(44) Ts30-30H	C ₁₃₁ ¹³ C ₂ H ₁₈₃ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ (M+H)	2746.0154	-9.2	2745.62(70), M+H
(47) Ts2929+29Br	C ₁₃₄ H ₁₈₄ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ (M-Br-29 ring)	2757.0249	-0.8	4097(1), M+H-Br
(48) Ts3030+30Br	C ₁₃₆ H ₁₈₈ O ₂₄ N ₁₄ S ₁₂ (M-Br-30 ring)	2785.0557	-1.3	4140(5), M+H-Br
(55) 7Ts12-14-12	C ₅₀ H ₇₄ O ₈ N ₇ S ₄ (M+H-42/12 ring) C ₇₆ H ₁₁₁ O ₁₂ N ₁₀ S ₆ (M+H)	1028.4547 1547.6744	+6.5 +3.7	1547.5(50), M+H?
(60) 7Ts12121212+	C ₇₆ H ₁₁₁ O ₁₂ N ₁₀ S ₆ (M+H-Br-42/12 ring)	1547.6744	+3.7	2067.8(8), MH-Br?
(56) Ts12-16-12	C ₅₅ H ₈₂ O ₈ N ₇ S ₄ (M+H-12 ring)	1096.5109	+0.1	1097.5(100) MH- 12 ring
(57) Ts12-26-12	C ₉₉ ¹³ CH ₁₄₅ O ₁₆ N ₁₂ S ₈ (M+H)	2026.8694	-0.7	2026(4), M+H
(58) Ts21-26-21	C ₉₈ H ₁₄₀ O ₁₆ N ₁₁ S ₈ (M-21 ring)	1982.8287	+4.2	1983.61(45), M-21 ring
(59) Ts30-26-30	C ₁₁₉ H ₁₆₈ O ₂₀ N ₁₃ S ₁₀ (M-30 ring)	2418.9763	+2.7	3773(1), M+H

【0083】さらに、化合物(36)、(37)、(39)、(41)、(42)、(43)、(44)、(47)、(48)、(49)、(55)、(56)、(57)、(58)、(59)、(60)の16種のFAB-MSのフラグメンテーションを以下に示す。

【0084】

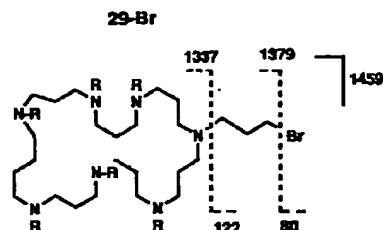
【化36】

(36) R = Ts FAB-MS fragmentation



m/z	double charged
1038 (14) MH+	
958 (50) MH+Br	478.5
800 (20) 966-Ts	
460 (20)	
307 (100)	
289 (50)	

(37) R = Ts FAB-MS fragmentation



m/z	double charged
1460 (20) MH+	
1378 (100) MH+Br	688.5
1222 (20) 1378-Ts	611
1068 (16)	534

【0086】

【化38】

(25)

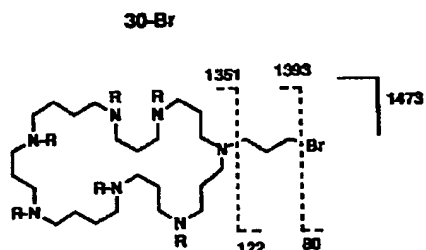
特開平8-27129

48

47
(39) R = Ts FAB-MS fragmentation

* [0087]

【化39】

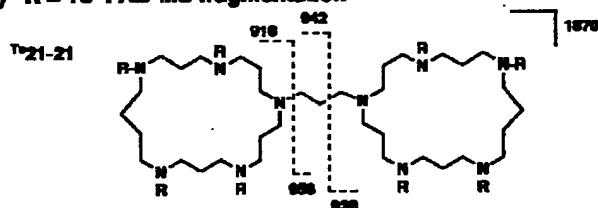


10

m/z		double charged
1474 (23)	MH+	737
1315 (2)	MH-Ts	
1392 (80)	MH-Br	696
1236 (20)	1392-Ts	618
1167 (14)		
1082 (12)	1236-Ts	541

*

(41) R = Ts FAB-MS fragmentation

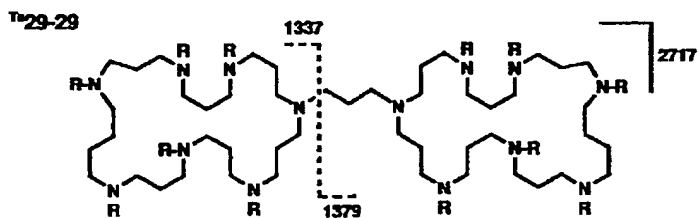


m/z	
1872	MH+
1717	MH-Ts
1682	MH-2Ts
968	42/21-ring
942	28/21-ring
928	14/21-ring
916	21-ring

【0088】

※ ※【化40】

(42) R = Ts FAB-MS fragmentation



m/z		double charged	m/z	
2717 (36)	MH+	1359	1380 (7)	42/29-ring
2561 (10)	MH-Ts	1281	1366 (11)	28/29-ring
2407 (3)	MH-2Ts		1350 (13)	14/29-ring
2352 (1)	MH-3Ts		1336 (10)	29-ring
1440 (2.5)			1224 (7)	1380-Ts
1427 (2)			1211 (6)	1366-Ts
1410 (3)			1196 (8)	1350-Ts
			1182 (5)	1336-Ts

【0089】

★ ★【化41】

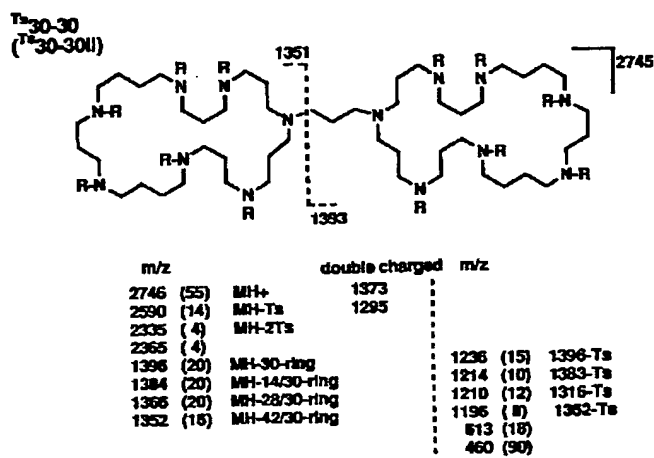
(26)

特開平8-27129

49

50

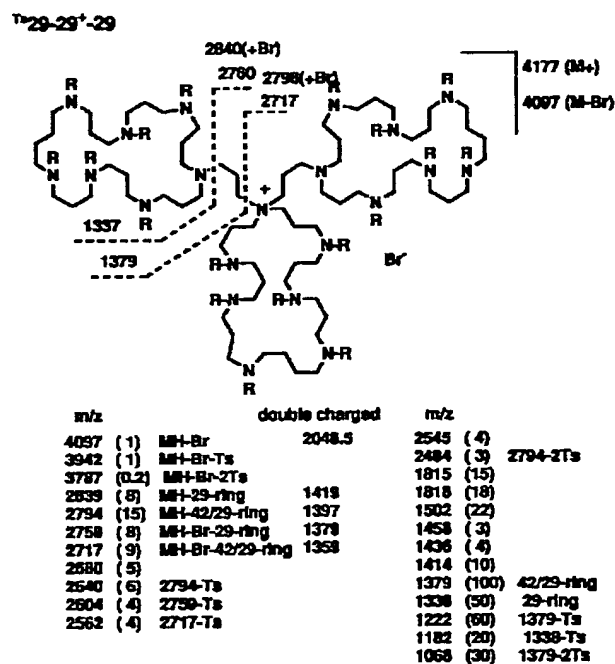
(43) R = Ts FAB-MS fragmentation
 (44) R = Ts has the same fragment pattern



[0090]

* * 【化42】

(47) R = Ts FAB-MS fragmentation



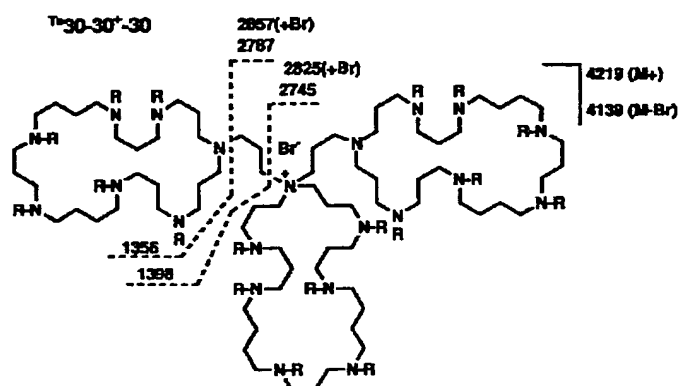
[0091]

* * 【化43】

51

52

(48) R = Ts FAB-MS fragmentation

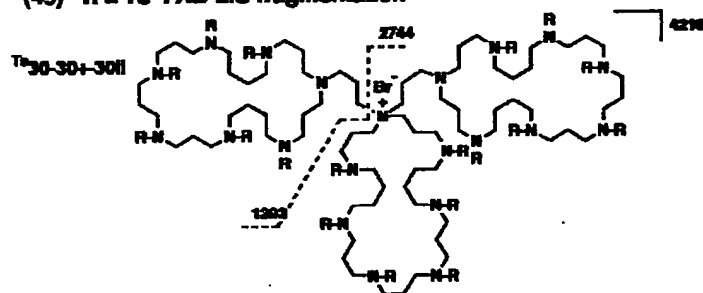


m/z		double charged
4139 (5)	MH-Br	2070
2857 (20)		
2822 (33)		
2787 (35)	MH-Br-30ring	1393
2746 (15)	MH-Br-42/30-ring	
1472 (12)		
1428 (10)		
1236 (12)		
1167 (7)		
1062 (6)		

【0092】

* * 【化44】

(49) R = Ts FAB-MS fragmentation



m/z	
4219	MH+
4139	MH-Br
3983	MH-Ts
3829	MH-2Ts
2744	MH-Br-42/30-ring
1473	MH-42/30-ring
1393	MH-Br-42/30-ring
1228	1293-Ts

【0093】

※ ※ 【化45】

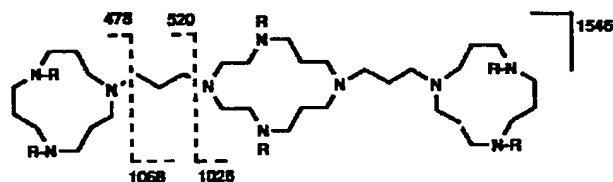
(28)

特開平8-27129

53
(55) R = Ts FAB-MS fragmentation

54

Ts-12-14-12

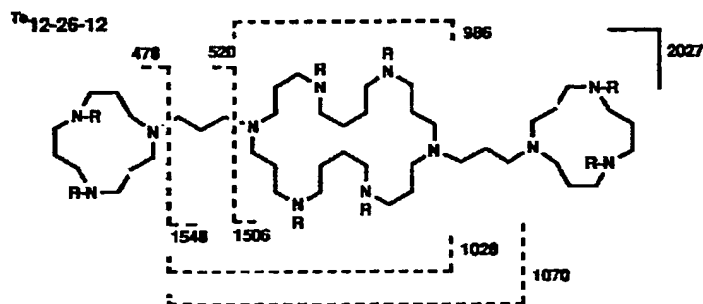


m/z		double charged		m/z
1548 (50)	MH+	774		
1393 (9)	MH-Ts	696		
1273 (3)	MH-2Ts		912 (2)	1068-Ts
1068 (7)	MH-12-ring		872 (3)	1028-Ts
1055 (3)			613 (15)	
1028 (6)	MH-42/12-ring		492 (45)	14/12-ring
			460 (78)	

【0094】

* * 【化46】

(57) R = Ts FAB-MS fragmentation



m/z		double charged	m/z	double charged
2027 (4)	MH+	1013	1027 (15)	42/26-ring
1872 (1)	MH-Ts	935	999 (8)	
1715 (1)	MH-2Ts		987 (50)	26-ring
1548 (57)	MH-12-ring	774	919 (10)	
1506 (33)	MH-42/12-ring	754	871 (7)	1027-Ts
1390 (17)	1548-Ts	695	831 (13)	987-Ts
1350 (8)	1506-Ts	675	632 (14)	
1236 (7)	1548-2Ts	618	613 (41)	
1103 (20)			596 (17)	
1075 (38)		538	520 (40)	42/12-ring
1068 (11)			492 (50)	
			460 (100)	

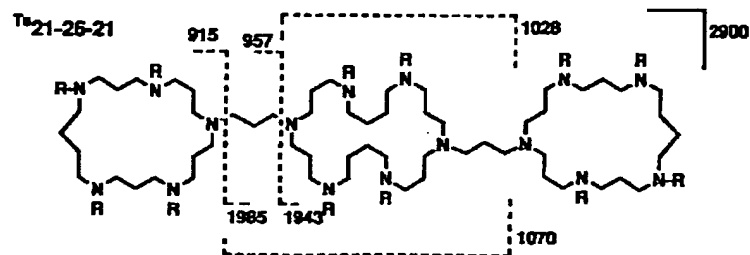
【0095】

※ ※ 【化47】

55

56

(58) R = Ts FAB-MS fragmentation

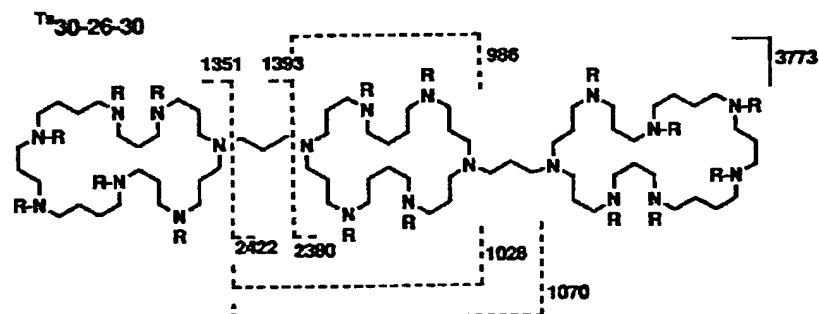


m/z		double charged		
2900 (1)	MH+	1450	1027 (11)	
2820 (0.4)		1410	956 (30)	42/21-ring
2745 (0.4)	MH-Ts	1372	928 (20)	
2422 (1.6)		1211	816 (12)	21-ring
2385 (1.8)		1193	871 (8)	
1984 (46)	MH-21-ring	992	800 (26)	956-Ts
1949 (10)		974	772 (10)	
1828 (14)	1984-Ts	914	760 (8)	
1673 (7)	1984-2Ts	836	646 (5)	956-2Ts
1103 (18)		553	613 (7)	
1070 (14)	42/26-ring/42		460 (40)	

【0096】

* * 【化48】

(59) R = Ts FAB-MS fragmentation



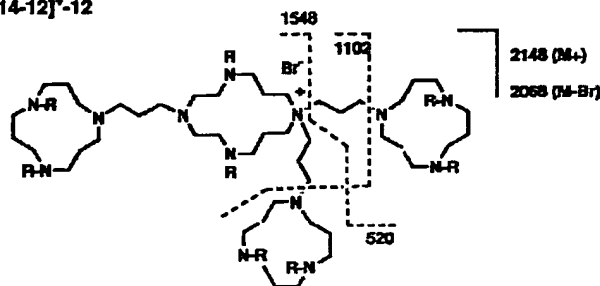
m/z		double charged	m/z		m/z	
3774 (2)	MH+	1887	2109 (27)		947 (20)	
2868 (8)			2070 (5)		913 (20)	1067-Ts
2846 (10)			2040 (11)		871 (38)	1027-Ts
2822 (14)	MH-Ts	1411	1953 (9)			
2787 (18)			1392 (75)	42/30-ring		
2632 (11)		1316	1364 (53)			
2572 (10)			1352 (44)	30-ring		
2557 (11)			1237 (70)	1392-Ts		
2499 (10)			1196 (25)	1352-Ts		
2420 (80)	MH-30-ring	1210	1103 (85)			
2380 (17)	MH-42/30-ring	1190	1067 (33)	42/26-ring/42		
2264 (56)	2420-Ts	1132	1054 (30)			
2225 (10)	2380-Ts		1027 (70)	42/26-ring		
2185 (23)			986 (20)	26-ring		

【0097】

※ ※ 【化49】

57
(60) R = Ts FAB-MS fragmentation

58

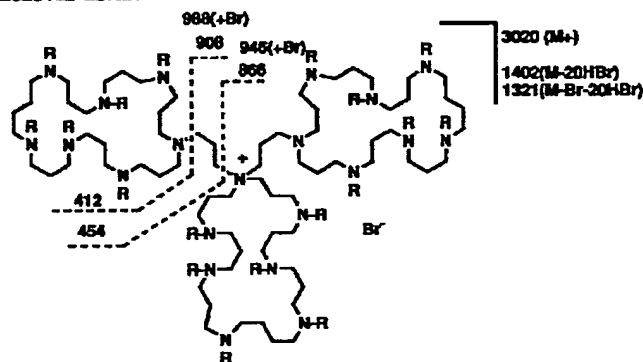
 $^{+}[12-14-12]^{+}-12$


m/z		double charged	m/z	double charged
2067.8 (8.5)	MH-Br	1034	943 (15)	
1912 (3.3)	MH-Br-Ts	958	919 (25)	1075-Ts 460
1547.7 (34)	MH-Br-42/12-ring	774	872 (65)	1028-Ts 438
1391.8 (12)	1548-Ts	698	789 (7)	943-Ts
1104 (60)	MH-Br-2*12-ring	552	765 (10)	1075-2Ts
1099 (65)	1104-15		620 (24)	
1075 (100)	1104-28		538 (85)	
1068 (35)	1104-42		520 (100)	42/12-ring
1028 (100)	MH-Br-42/12-ring	515	492 (96)	14/12-ring
999 (7)			480 (70)	
948 (15)	1104-Ts	474	460 (35)	

【0098】

* * 【化50】

162a R = H FAB-MS fragmentation

 $^{+}2928+29-20\text{HBr}$


m/z		double charged	m/z	
1980 (0.5)	MH-Br-8HBr	940	967 (8)	MH-29ring-20HBr
1800 (0.6)	MH-Br-9HBr	900	946 (3)	967-42
1720 (0.6)	MH-Br-10HBr	860	908 (3)	967-Br
1640 (0.9)	MH-Br-11HBr		866 (6)	946-Br
1580 (1)	MH-Br-12HBr			
1480 (1.6)	MH-Br-13HBr			
1397 (1.6)	MH-Br-14HBr			
1313 (2)	MH-Br-15HBr			
1232 (2)	MH-Br-16HBr			
1150 (2.5)	MH-Br-17HBr			
1069 (4)	MH-19HBr			

【0099】また各化合物の名称は以下のとおりである。

(36) : N^1 - (3-ブロモプロピル) - N^5 、
 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} - テトラトシル - 1、5、9、14、
18 - ヘプタアザシクロヘネイコサン

(37) : N^1 - (3-ブロモプロピル) - N^5 、
 N^9 、 N^{13} 、 N^{18} 、 N^{22} 、 N^{26} - ヘキサトシル - 1、
5、9、13、18、22、26 - ヘプタアザシクロノ
ナコサン

(39) : N^1 - (3-ブロモプロピル) - N^5 、
 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} 、 N^{23} 、 N^{27} - ヘキサトシル - 1、

40※5、9、14、18、23、27 - ヘプタアザシクロ
リアコンタン

(42) : 1、3 - ビス (N^5 、 N^9 、 N^{13} 、 N^{18} 、 N^{22} 、 N^{26} - ヘキサトシル - 1、5、9、13、18、2

2、26 - ヘプタアザシクロノナコシル) プロパン

(43) : 1、3 - ビス (N^5 、 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} 、 N^{23} 、 N^{27} - ヘキサトシル - 1、5、9、14、18、2

3、27 - ヘプタアザシクロトリアコンチル) プロパン

(44) : 1、3 - ビス (N^5 、 N^{10} 、 N^{14} 、 N^{18} 、 N^{22} 、 N^{27} - ヘキサトシル - 1、5、10、14、18、

※50 22、27 - ヘプタアザシクロトリアコンチル) プロパ

ン

(47): N^1 、 N^1 -ビス〔3-(N^5 、 N^9 、 N^{13} 、 N^{18} 、 N^{22} 、 N^{26} -ヘキサトシル-1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロピル]- N^5 、 N^9 、 N^{13} 、 N^{18} 、 N^{22} 、 N^{26} -ヘキサトシル-1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコサンアンモニウム・プロミド
 【00100】(48): N^1 、 N^1 -ビス〔3-(N^5 、 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} 、 N^{23} 、 N^{27} -ヘキサトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロピル]- N^5 、 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} 、 N^{23} 、 N^{27} -ヘキサトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンタンアンモニウム・プロミド

(52): N^9 -〔3-(N 、 N -フタロイルアミノ)プロピル]- N^5 、 N^{13} -ジトシル-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデカン

(53): 1、3-ビス〔3-(N^9 -〔3-(N 、 N -フタロイルアミノ)プロピル]- N^5 、 N^{13} -ジトシル-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデシル)プロパン

(55): N^1 、 N^8 -ビス〔3-(N^5 、 N^9 -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]- N^4 、 N^{12} -ジトシル-1、4、8、12-テトラアザシクロテトラデカン

(56): N^1 、 N^9 -ビス〔3-(N^5 、 N^9 -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]- N^5 、 N^{13} -ジトシル-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデカン

(57): N^1 、 N^{14} -ビス〔3-(N^5 、 N^9 -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]- N^5 、 N^{10} 、 N^{18} 、 N^{23} -テトラトシル-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン

(58): N^1 、 N^{14} -ビス〔3-(N^5 、 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} -テトラトシル-1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロピル]- N^5 、 N^{10} 、 N^{18} 、 N^{23} -テトラトシル-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン

(59): N^1 、 N^{14} -ビス〔3-(N^5 、 N^9 、 N^{14} 、 N^{18} 、 N^{23} 、 N^{27} -ヘキサトシル-1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロピル]- N^5 、 N^{10} 、 N^{18} 、 N^{23} -テトラトシル-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン

(60): N^1 、 N^1 、 N^8 -トリス〔3-(N^5 、 N^9 -ジトシル-1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]- N^4 、 N^{12} -ジトシル-1、4、8、12-テトラアザシクロテトラデカンアンモニウム・プロミド

【0101】実施例1

脱トシル化によるポリアミン臭素酸塩または塩酸塩の調製

トシル基で保護された環状ポリアミンおよび積層環状ポリアミン類のアミン基をアミンの臭素酸塩または塩酸塩として単離した。単離方法は、公知の手法(M.W. Hosseini and J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, 69, 587(1986))を修飾して行った。

1) 臭化水素酸による脱トシル化とその臭素酸塩の単離
 トシル化されたポリアミン類を25%ないし30%-臭化水素-酢酸溶液と混合し、石炭酸(ポリアミン類にたいして40モル当量)を添加し、75℃程度に熱しつつ、24-36時間攪拌、反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを添加し、攪拌し、上澄み液をデカントした。上澄み液が無色になるまでこの操作を繰り返した後、メタノールを添加し、同様の操作を繰り返すと、無色の臭素酸塩を固体として得た。

2) 臭素酸塩の塩酸塩への変換

20 予めカラム内で調製した陰イオン交換樹脂(Dowex 1X8)上部に、少量の水に溶解した環状ポリアミン臭素酸塩をチャージし、エタノール:水(1:1→1.5:1→2:1→3:1 v/v)により溶出し、溶出液はフラクションコレクターにより一定容量ずつ分画した。各フラクションを薄層クロマトグラフィ板上にスポットし、ニンヒドリン反応陽性分画を集め、濃塩酸を加えて、pHを約2とした後、減圧濃縮した。残留物に水を加えて溶解し、ろ過後口液にエタノールを添加した。析出する無色個体は環状ポリアミン塩酸塩であり、ろ取した後デシケーター(ドライエライト上)内で乾燥した。

【0102】脱保護前のトシル体と目的生成物との関係を以下に示す。

トシル体	目的生成物
(62)	134
(63)	235
(64)	333
(65)	434
(66)	552
(40)	612
40 (50)	71221
(51)	81229
(53)	916P
(41)	1021
(42)	1129
(43)	1230
(44)	1330
(45)	1412A
(46)	1521A
(47)	1623A
50 (48)	1730A

61

- (49) 18_{30A}
 (61) 19_{1224A}
 (60) 20_{1214A}
 (56) 21_{1216T}
 (57) 22_{1226T}
 (58) 23_{2216T}
 (59) 24_{3026T}

上記反応と精製法を適用することにより、下記の24種のポリアミン化合物を得た。

- 【0103】1₃₄: 1、5、9、13、18、22、26、30-オクタアザシクロテトラトリアコンタン・8HC1
 2₃₅: 1、5、9、13、18、22、27、31-オクタアザシクロペンタトリアコンタン・8HC1
 3₃₃: 1、5、9、13、17、21、25、29-オクタアザシクロトリトリアコンタン・8HC1
 4₃₄: 1、5、9、13、17、21、26、30-オクタアザシクロテトラトリアコンタン・8HC1
 5₅₂: 1、5、9、14、18、22、27、31、35、39、44、48-ドデカアザシクロドペンタコサン・12HC1
 6₁₂: 1、3-ビス(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロパン・6HBr
 7₁₂₂₁: 1-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)-3-(1、5、9、14、18、-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロパン・8HBr
 【0104】8₁₂₂₉: 1-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)-3-(1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロパン・10HBr
 9_{16P}: 1、3-ビス[3-(N⁹-(3-(N、N-フタロイルアミノ)プロピル))-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデシル]プロパン
 10₂₁: 1、3-ビス(1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロパン・10HBr
 11₂₉: 1、3-ビス(1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロパン・14HBr
 12₃₀: 1、3-ビス(1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロパン・14HBr
 13₃₀: 1、3-ビス(1、5、10、14、18、22、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロパン・14HBr
 14_{12A}: N¹、N¹-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]-1、5、9、トリアザシクロドデカンアンモニウム・プロミド・8HBr
 15_{21A}: N¹、N¹-ビス[3-(1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロピル]-1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコ

62

- サンアンモニウム・プロミド・14HBr
 16_{29A}: N¹、N¹-ビス[3-(1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコシル)プロピル]-1、5、9、13、18、22、26-ヘプタアザシクロノナコサンアンモニウム・プロミド・20HBr
 【0105】17_{30A}: N¹、N¹-ビス[3-(1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロピル]-1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンタンアンモニウム・プロミド・20HBr
 18_{30A}: N¹、N¹-ビス[3-(1、5、10、14、18、22、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロピル]-1、5、10、14、18、22、27-ヘプタアザシクロトリアコンタンアンモニウム・プロミド・20HBr
 19_{1224A}: N¹、N¹-ビス[3-(N¹³-(3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル)-1、5、9、13、17、21-ヘキサアザシクロテトラコシル)プロピル]-N¹³-(3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル)-1、5、9、13、17、21-ヘキサアザシクロテトラコサンアンモニウム・プロミド・26HBr
 20_{1214A}: N¹、N¹、N⁸-トリス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]-1、4、8、12-テトラアザシクロテトラデカンアンモニウム・プロミド・12HBr
 21_{1216T}: N¹、N⁹-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]-1、5、9、13-テトラアザシクロヘキサデカン・10HBr
 22_{1226T}: N¹、N¹⁴-ビス[3-(1、5、9-トリアザシクロドデシル)プロピル]-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン・12HBr
 23_{2126T}: N¹、N¹⁴-ビス[3-(1、5、9、14、18-ペンタアザシクロヘネイコシル)プロピル]-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン・16HBr
 24_{3026T}: N¹、N¹⁴-ビス[3-(1、5、9、14、18、23、27-ヘプタアザシクロトリアコンチル)プロピル]-1、5、10、14、18、23-ヘキサアザシクロヘキサコサン・20HBr
 上記各化合物の構造は、質量分析により確認した。結果を表9、10に示す。即ち、表9はFAB-MSスペクトルのデータ(JMS-HX110、イオン化電圧30KV、マトリックス:グリセロール)であり、表10はミリマスの測定結果及びFAB(+)-MSの最高ピーク(JMS-HX110:イオン化電圧--kV、マトリックス:m-ニトロベンジルアルコール(NBA)又はグリセロール(gly))である。但し、10₂₁、1

830A、202114A、211216T、221226T、232126T *【0106】
 についてはTs体の分析データから、化合物を同定し 【表9】
 た。

*				
化合物	分子組成	計算値*	実測値(m/z)	帰属
134	C ₂₆ H ₆₀ N ₈ +8HCl C ₂₆ H ₆₀ N ₈	776.524 484.804	739	M+H-Cl
			708	M+H-2HCl
			666	M+H-3HCl
			629	M+H-4HCl
			593	M+H-5HCl
			557	M+H-6HCl
			521	M+H-7HCl
			485	M+H-8HCl
235	C ₂₇ H ₆₂ N ₈ +8HCl C ₂₇ H ₆₂ N ₈	790.530 498.830	755	M+H-Cl
			719	M+H-2HCl
			681	M+H-3HCl
			643	M+H-4HCl
			607	M+H-5HCl
			571	M+H-6HCl
			535	M+H-7HCl
			499	M+H-8HCl
333	C ₂₈ H ₆₄ N ₈ +8HCl C ₂₈ H ₆₄ N ₈	762.498 470.778	725	M+H-Cl
			689	M+H-2HCl
			651	M+H-3HCl
			615	M+H-4HCl
			579	M+H-5HCl
			543	M+H-6HCl
			507	M+H-7HCl
			471	M+H-8HCl
434	C ₂₆ H ₆₀ N ₈ +8HCl C ₂₆ H ₆₀ N ₈	776.524 484.804	739	M+H-Cl
			708	M+H-2HCl
			666	M+H-3HCl
			629	M+H-4HCl
			593	M+H-5HCl
			557	M+H-6HCl
			521	M+H-7HCl
			485	M+H-8HCl
562	C ₄₀ H ₉₂ N ₁₂ +12HBr C ₄₀ H ₉₂ N ₁₂ +12HCl C ₄₀ H ₉₂ N ₁₂	3212.32 1178.812 741.232(4+)	1307	M+H+6HBr
			1263	M+H+7HBr+HCl
			1227	M+H+7HBr
			1145	M+H+5HBr
			1101	M+H+4HBr+HCl
			1065	M+H+4HBr
			1019	M+H+3HBr+HCl
			983	M+H+3HBr
			901	M+H+2HBr
			821	M+H+HBr
			741	M+H

【0107】

※ ※【表10】

65

66

化合物	分子組成 (¹³ C標)	実測(m/z)	誤差(mDa)	FAB- 最高値 標
612(868.174) 12-12-6HBr	C ₂₁ H ₄₇ N ₆ (M+H-6HBr)	383.3840	-2.2	619.3(6.gly) M-3HBr
71221(1158.232) 12-21-8HBr	C ₂₈ H ₆₃ N ₈ (M+H-8HBr)	511.5174	-0.2	917.12(6.gly) M-3HBr
81229(1434.268) 12-29-10HBr	C ₃₄ H ₇₇ N ₁₀ (M+H-10HBr)	625.6354	+2.2	1191.28(3.gly) M-3HBr
916P(1518.586) P16-16P-8HBr	C ₄₀ H ₇₉ O ₄ N ₁₀ (M+H-8HBr)	871.6267	-1.9	1278(0.3.gly) M-3HBr
1129(2000.366) 29-29-14HBr	C ₄₇ H ₁₀₇ N ₁₄ (M+H-14HBr)	867.8770	-3.4	1840(0.6.gly) M-2HBr
1230(2028.418) 30-30-14HBr	C ₄₉ H ₁₁₁ N ₁₄ (M+H-14HBr)	895.9124 (NBA)	+0.7	1868(0.05.NBA) M-2HBr
1330(see above) 30-30Π-14HBr	C ₄₉ H ₁₁₁ N ₁₄ (M+H-14HBr)	895.9164 (NBA)	+4.8	1868(0.05.NBA) M-2HBr
1412A(1322.286) 1212+12Br-8HBr	C ₂₄ H ₅₃ N ₆ ⁷⁹ Br ⁸¹ Br (M-12ring)-HBr	587.2713	+0.4	756.55(6.gly) M/Br+HBr
1521A(2192.472) 2121+21Br-14HBr	C ₃₈ H ₈₄ N ₁₀ Br M-21ring-14HBr	759.6050	-1.3	1872(0.005.gly) M-Br-3HBr
1629A(3020.58) 2929+29Br-20HBr	C ₃₀ H ₁₁₂ N ₁₄ ⁷⁹ Br M-29ring-20HBr	987.8373 (NBA)	-0.4	1880(0.05.NBA) M-29ring-9HBr
1730A(3062.658) 3030+30Br-20HBr	C ₂₆ H ₆₀ N ₇ ⁷⁹ Br ⁸¹ Br 30ringBr-HBr	630.3288	+3.2	1908(0.02.gly)
191224A(3926.796) ((1224)2+2412-26HBr	C ₁₇ ¹³ CH ₄₅ N ₆ ⁷⁹ Br ₂ ⁸¹ Br M-24ring-H-3HBr	585.1308	+3.9	
243026(2924.64) 302630-20HBr	C ₄₉ H ₁₀₈ N ₁₃ M-20HBr-30ring	878.8899	+4.8	

【0108】実施例2

実施例1にて得られた化合物の内の14種類について抗HIV活性試験を以下の手法により行った。96穴マイクロタイタープレートに、種々の濃度の試験物質と共にHIV感染MT-4細胞を感染直後に加えた。試験物質のMT-4細胞に対する細胞毒性を知るために、ウィルス非感染細胞を同様に種々の濃度の試験物質と共に培養を行った。CO₂ インキュベーターで、37℃5日間培養した後、MTT法で、生存細胞数を測定した。抗ウィルス活性は、HIV感染による50%細胞破壊阻止濃度(EC₅₀; 50% effective concentration)、細胞毒*

* 性は試験物質による50%細胞障害濃度(CC₅₀; 50% cytotoxic concentration)でそれぞれ表現している。また、有効係数(Selectivity Index, SI)はCC₅₀/EC₅₀として計算した。

(文献; 1) Pauwels et al., J. Virol. Methods, 20 (1988)309-321.

2) Nakashima et. al., Antimicrob. Agents Chemother., 36(1992)1249-1255.)

【0109】

【表11】

化合物番号	CC ₅₀ (μM)	EC ₅₀ (μM)	SI
5 ₅₂	74.86	3.76	20
6 ₁₂	518	204	3
7 ₁₂₂₁	493	27	18
8 ₁₂₂₀	127	7.74	16
9 ₁₆₇	>685	225	>3
12 ₂₀	83	1.3	62
13 ₂₀	228	1.2	184
14 _{12A}	470	2.5	191
16 _{20A}	8.6	0.67	13
18 _{20A}	6.9	0.94	7
20 _{1214A}	298	9.8	31
21 ₁₂₁₆₇	75.5	1.98	38
22 ₁₂₂₆₇	302	8.4	36
23 ₂₁₂₆₇	47.2	2.3	21
硫酸 デキストリン	>1000	0.838	>1193
AZT	247.25	0.019	>13000
ddA	1582.13	19.2	82
ddI	>5000	18.57	>269

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C07D 403/14

識別記号

片内整理番号

FI

技術表示箇所

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.